

О КОЛИЧЕСТВЕННОЙ СРЕДНЕПОЛЕВОЙ ТЕОРИИ ГИДРОФОБНОГО ЭФФЕКТА НЕЙТРАЛЬНЫХ И ЗАРЯЖЕННЫХ МОЛЕКУЛ ПРОИЗВОЛЬНОЙ ГЕОМЕТРИИ

Г. В. Ситников *

*Московский физико-технический институт
141700, Долгопрудный, Россия*

*Алгодайн ЛЛС
123379, Москва, Россия*

С. К. Нечаев

*LPTMS, Université Paris Sud
91405, Orsay Cedex, France*

*Институт теоретической физики им. Л. Д. Ландау
142438, Черноголовка, Московская обл., Россия*

М. Д. Таран

*Государственный научный центр Российской Федерации
Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований
142190, Троицк, Россия*

Поступила в редакцию 8 июля 2005 г.

В настоящей работе рассмотрена самосогласованная двухмасштабная теория взаимодействия гидрофобной молекулы с водным окружением, позволяющая количественно вычислять ширину гидрофобного слоя для молекул произвольной геометрии, явно учитывая структуру воды посредством корреляционной функции чистой жидкости. В рамках данного подхода вычислены профиль плотности $\rho(r)$ вокруг молекулы произвольной геометрии, а также свободная энергия растворения $\Delta G(R)$, связанная с переносом молекулы из вакуума в жидкость. Настройка параметров модели осуществлялась путем сравнения результатов численного моделирования методом Монте-Карло, взятых из литературы, с предсказаниями модели для молекул сферической геометрии. В рамках разработанного подхода определена также свободная энергия взаимодействия $\Delta G(D)$ двух сфер радиуса R , разнесенных на расстояние D друг от друга. Обобщение модели на случай электростатических взаимодействий осуществлено в рамках самосогласованной схемы, в которой вода моделируется газом точечных диполей. Анализ полученных уравнений показывает, что в предельном случае слабых электрических полей настоящая теория совпадает с электростатической теорией непрерывной среды с эффективной диэлектрической проницаемостью.

PACS: 82.70.Uv

1. ВВЕДЕНИЕ

Данную работу следует рассматривать как предварительный этап в построении общей теории взаимодействия молекул растворенного вещества с растворителем. Конечная цель исследования заключа-

ется в вычислении констант связывания друг с другом биологически активных молекул в водном окружении на уровне точности, сравнимом с молекулярно-динамическими расчетами. Конкретно, в настоящей работе рассматривается более узкая задача — количественное определение свободной энергии растворения гидрофобных молекул произвольной гео-

*E-mail: goshik91mipt@list.ru; gsitnikov@algodign.com

метрии в воде.

В литературе имеется множество подходов к решению данной проблемы. На наш взгляд, их можно классифицировать следующим образом.

Явные методы. Сюда следует отнести явные молекулярно-динамические расчеты, а также расчеты по методу Монте-Карло, моделирующие поведение молекулы растворяемого вещества в окружении молекул растворителя. Данные методы обладают тем недостатком, что позволяют отслеживать динамику системы на временах на несколько порядков меньших, чем требуются для достижения термодинамического равновесия и определения соответствующих равновесных характеристик. Кроме того, вычислительные затраты очень сильно растут с увеличением количества молекул в системе.

Эмпирические методы. Основная идея этих методов состоит в выборе удачной параметризации сольватационной энергии. Чаще всего предполагается линейная зависимость между площадью поверхности растворенной молекулы, доступной растворителю, и энергией сольватации, а точнее, той ее частью, которая связана с образованием полости соответствующего размера в растворителе. К этому типу следует отнести также работы, использующие идею эффективной перенормировки взаимодействия в вакууме с привлечением данных по растворимости, испарению и т. д. для учета влияния воды [1–3].

Полуэмпирические методы. Эти методы основываются на решении точных статистических уравнений, описывающих микроскопические свойства соответствующих систем. К сожалению, данные уравнения удается решить только в некоторых специальных случаях, вводя упрощающие предположения (см., например, [4]). Тем не менее есть надежда, что параметризация, возникающая в этих подходах, более адекватна физической картине, нежели параметризация «эмпирических моделей». Кроме того, данные подходы позволяют сохранить многие достоинства «явных моделей».

Предположение о пропорциональности сольватационной энергии площади поверхности молекулы, часто используемое в «эмпирических подходах» [5, 6], выглядит правдоподобно в случае, когда размер молекулы растворяемого вещества гораздо больше, чем размер молекулы воды. В случае же малых молекул и молекул сложной геометрии вопрос об определении соответствующей поверхности часто решается на основании грубых эмпирических предположений: например, путем «обкатывания» молекулой воды молекулы растворенного вещества. Такого рода вычисления вряд ли можно считать удовлетвори-

тельными как с теоретической точки зрения, так и с практической. Некоторые модификации указанного подхода можно найти в работе [7]. Другое решение этой проблемы может быть получено в рамках «гауссова приближения», предложенного, например, в [8].

Среди теоретических подходов, посвященных взаимодействиям между растворенным веществом и растворителем, наиболее последовательными и конструктивными, на наш взгляд, являются следующие.

1. Непосредственное вычисление корреляционной функции растворителя в присутствии растворенного вещества (с учетом электростатических взаимодействий или без него). Данная схема предполагает два возможных пути: а) введение специальных коллективных переменных — взвешенных плотностей — и построение соответствующего функционала, вид которого полностью определяется физическими ограничениями [4], или б) выбор эмпирического условия замыкания для корреляционной функции, удовлетворяющей иерархии интегральных уравнений [9]. После вычисления корреляционных функций остальные термодинамические характеристики могут быть получены достаточно просто.

2. Вычисление профиля средней плотности флуктуирующего поля в присутствии молекулы растворяемого вещества (с учетом или без учета электростатики). Дискретная структура жидкости на малых масштабах учитывается посредством корреляционной функции чистого растворителя, невозмущенного растворяемым веществом. Молекула растворяемого вещества учитывается требованием вытеснения полной плотности растворителя из объема, занимаемого растворенным веществом [10–13]. Последующая минимизация свободной энергии позволяет вычислить энергию сольватации и профиль плотности вблизи растворяемой молекулы.

3. SPT-теория [14, 15] и IT-теория [16]. Оба подхода используют связь вероятности спонтанного образования полости заданной формы и объема, содержащей фиксированное количество частиц, с энергией сольватации молекулы, образующей данную полость. Вероятность формирования полости вычисляется на основании комбинаторных соображений.

Наша работа может быть отнесена ко второй группе приведенного выше списка. Главным образом, мы основываемся на идеях, изложенных в работах [10–12], в которых последовательно разрабатывалась и модифицировалась двухмасштабная модель взаимодействия гидрофобных молекул с растворителем. В рамках данного подхода плотность растворителя описывается флуктуирующим полем,

в котором выделена компонента, сильно меняющаяся на расстояниях порядка размера молекулы воды, ее можно интерпретировать как флуктуации среды. Оставшуюся часть плотности считают медленноменяющейся, придавая ей смысл средней наблюдаемой плотности растворителя. На наш взгляд, данный подход оптимален по следующим соображениям: с одной стороны, он достаточно физически нагляден, будучи «полумикроскопическим», а с другой стороны, он позволяет эффективно учитывать детальную структуру растворителя, в вычислительном отношении будучи существенно проще и быстрее соответствующих явных методов. Таким образом, наша задача заключается в построении количественной теории взаимодействия растворенного вещества с растворителем для молекул произвольной геометрии. При этом корреляции среды (воды) учитываются посредством заданной корреляционной функции, а оставшиеся независимые параметры модели «настраиваются» путем сравнения их с доступными из литературы данными численных или реальных экспериментов для молекул простейшей (сферической) геометрии.

Преимущества разрабатываемого в данной работе подхода по отношению к другим феноменологическим теориям, на наш взгляд, состоят в следующем.

1. Энергия сольватации молекулы произвольной геометрии и энергия взаимодействия двух и более растворенных объектов вычисляются в рамках единого подхода. Полученные уравнения не требуют специальной модификации для учета нескольких растворенных объектов.

2. Учитывается дискретная структура воды на мелких масштабах.

3. Для определения геометрических характеристик растворяемого вещества не требуется эмпирических рецептов вроде «обкатывания» поверхности растворяемого вещества молекулой воды. Геометрия растворяемой молекулы может быть однозначно связана с особенностями потенциала взаимодействия между последней и молекулами растворителя. Несмотря на то что некоторая свобода в выборе поверхности остается, ее можно устранить, настраивая соответствующим образом свободные параметры.

4. Модель содержит небольшое количество свободных параметров, которые в принципе могут быть определены из экспериментов (численных или реальных).

Структура статьи такова. В разд. 2 описывается модель и выводятся основные уравнения для определения равновесной плотности и свободной энергии сольватации молекул произвольной геометрии.

Здесь же мы сравниваем численное решение полученных уравнений с данными численных расчетов по методу Монте-Карло, приведенными в работе [13], и настраиваем свободные параметры модели. В разд. 3 вычисляется свободная энергия сольватации алканов, а также свободная энергия взаимодействия двух сферических молекул в воде. В разд. 4 обсуждаются полученные результаты и выводятся уравнения, позволяющие учесть электростатические взаимодействия в системе.

2. МОДЕЛЬ

Следуя общей схеме, изложенной в [10–12], мы рассматриваем растворитель, распределение плотности которого описывается полем $\rho(\mathbf{r})$. В поле $\rho(\mathbf{r})$ можно выделить часть, обозначаемую далее как $\omega(\mathbf{r})$, связанную с флуктуациями, характерный масштаб которых задается корреляционной функцией чистого растворителя $\chi(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$. Плотность $n(\mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r}) - \omega(\mathbf{r})$ представляет собой пространственно-усредненную компоненту поля $\rho(\mathbf{r})$, которая сильно меняется на расстояниях, больших по сравнению с размером молекулы воды. Так как растворитель не может проникать в объем v_{in} , занимаемый растворенным веществом, мы должны наложить на поле $\rho(\mathbf{r})$ условие $\rho(\mathbf{r}) = 0$ для $\mathbf{r} \in v_{in}$. Равенство нулю плотности $\rho(\mathbf{r})$ внутри объема, занимаемого растворенным веществом, приводит к эффективному взаимодействию между $n(\mathbf{r})$ и $\omega(\mathbf{r})$. В общем же случае к нему следует добавить непосредственное взаимодействие между $n(\mathbf{r})$ и $\omega(\mathbf{r})$.

Термодинамические свойства чистого растворителя (воды) определяются функционалом свободной энергии в рамках разложения Гинзбурга–Ландау (ГЛ), описывающего фазовый переход жидкость–пар. Плотность $n(\mathbf{r})$ играет роль параметра порядка. Взаимодействие между мелко- и крупномасштабными плотностями $\omega(\mathbf{r})$ и $n(\mathbf{r})$ может сдвинуть состояние системы в область образования пара, что, в свою очередь, может привести к сильному уменьшению плотности воды вблизи поверхности растворенного вещества — эффективному «высыханию» поверхности. Минимизируя функционал свободной энергии, мы вычисляем профиль плотности и свободную энергию сольватации. Следует отметить, что наличие двух масштабов в нашей теории есть следствие среднеполевого описания в рамках функционала ГЛ взаимодействия между молекулами воды. В полностью микроскопической теории деление плотности на мелко- и крупномас-

штабную компоненты является процедурой избыточной — все должно описываться в терминах одной только плотности $\rho(\mathbf{r})$. При этом теория должна содержать описание взаимодействия между молекулами воды на микроскопическом уровне. Попытка построения полностью микроскопической теории была предпринята в работе [4]. На наш взгляд, имеющиеся в [4] вычислительные трудности сильно ограничивают практическую применимость этой теории в случае растворения молекул больших размеров и сложной геометрии.

Прежде чем приступить к детальному описанию подхода, остановимся на отличиях настоящей модели от близких ей по содержанию, обсуждающихся в работах [10–12]. В работе [12] крупномасштабная плотность n описывается в рамках решеточной модели, вследствие чего все пространство разделено на ячейки. Описание плотностей непрерывными функциями, используемое в нашей работе, позволяет избежать данной процедуры. Кроме того, в нашей работе все плотности находятся самосогласованно, без привлечения дополнительных усреднений по флуктуациям, как, например, в [11]. Таким образом, настоящая модель должна более точно описывать растворение объектов сложной геометрии и взаимодействие между растворенными объектами на малых расстояниях, по сравнению с моделями [11, 12]. Кроме того, мы обобщаем среднеполевое описание сольватации гидрофобных молекул на случай заряженных молекул.

А. Функционал свободной энергии

В нашей модели в отсутствие растворенного вещества состояние жидкости описывается следующим функционалом:

$$\mathcal{F}_0[\omega, n] = \frac{1}{2} \int \omega(\mathbf{r}) \chi^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \omega(\mathbf{r}') d\mathbf{r} d\mathbf{r}' + \int \left\{ \frac{a}{2} (\nabla n(\mathbf{r}))^2 + W(n(\mathbf{r})) \right\} d\mathbf{r}. \quad (1)$$

Здесь $n(\mathbf{r})$ — медленноменяющаяся (средняя) плотность жидкости, рассматриваемая в данном случае как параметр порядка; $\omega(\mathbf{r})$ — поле, соответствующее мелкомасштабным флуктуациям плотности; $\chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)$ — корреляционная функция невозмущенной жидкости; a — феноменологический параметр, который должен определяться микроскопической теорией (см. ниже); $W(n(\mathbf{r}))$ — самосогласованный потенциал, задаваемый стандартным образом в

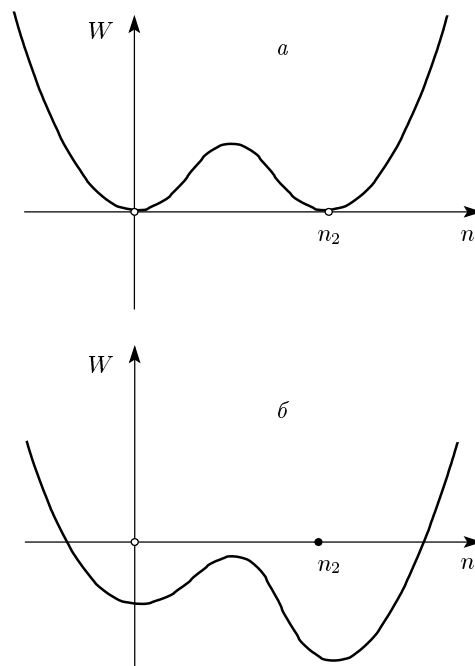


Рис. 1. Возможные формы потенциала $W(n)$. Случай (а) соответствует (2) и рассматривается в данной работе

виде разложения Гинзбурга–Ландау по параметру порядка $n(\mathbf{r})$ полиномом четвертой степени:

$$W(n) = \frac{b}{2} (n - n_1)^2 (n - n_2)^2 \quad (0 \leq n_1 \leq n_2 \leq 1), \quad (2)$$

где n_1 и n_2 — значения параметра порядка n соответственно в паре и жидкости (везде ниже предполагается, если не оговорено обратное, $n_1 = 0$), а b — параметр связи, который вместе с a определяет поверхностное натяжение (см. (10)). Функционал (1) состоит из двух (пока независимых) частей. Первый член описывает нелокальные мелкомасштабные гауссовы флуктуации растворителя, пространственная корреляция которых определяется корреляционной функцией $\chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)$,

$$\chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) = \langle \omega(\mathbf{r}) \omega(\mathbf{r}') \rangle. \quad (3)$$

Крупномасштабная часть с градиентным членом в (1) представляет собой избыток свободной энергии по отношению к однородной среде при образовании поверхности раздела пар–жидкость и, таким образом, описывает флуктуации плотности, связанные с фазовым переходом пар–жидкость.

Выбор функциональной формы потенциала (2) до некоторой степени произволен. В общем случае функциональная форма должна удовлетворять тре-

бованиям, непосредственно следующим из физической постановки задачи. Как уже упоминалось выше, функционал (1) с потенциалом (2) должен описывать переход жидкость–пар вблизи поверхности растворенного вещества. Наличие растворенного вещества сдвигает параметры чистой жидкости в область фазового равновесия пар–жидкость [11]. С другой стороны, данное требование можно рассматривать как эффективный учет отталкивательной части потенциала взаимодействия растворенного вещества с водой, фиксируя, таким образом, механизм гидрофобного эффекта. Общий вид функционала, описывающего поведение растворителя в области сосуществования фаз, известен — это потенциал с двумя минимумами, обычно параметризуемый разложением ГЛ, (см. рис. 1). Конкретный вид параметризации не исчерпывается полиномиальной формой теории ГЛ — главное требование состоит лишь в том, чтобы соответствующая параметризация правильно описывала область перехода пар–жидкость в условиях, близким к нормальным. Обычно, разложения ГЛ бывает вполне достаточно для выяснения основных особенностей физической картины. Один из возможных путей улучшения модели в дальнейшем состоит в выборе более реалистичной формы потенциала (2), входящего в крупномасштабную часть функционала. На рис. 1б изображен потенциал асимметричной формы, принадлежащий более широкому классу потенциалов, нежели описываемые выражением (2). Рисунок приведен для случая $n_1 = 0$.

Потенциал $W(n)$ в разложении ГЛ зависит от четырех параметров (a, b, n_1, n_2), два из них (n_1 и n_2) фиксируются плотностью растворителя в сосуществующих фазах. Параметры a и b рассматриваются как свободные настраиваемые параметры теории. Предполагая более общую форму потенциала (2), показанную на рис. 1б, а именно,

$$\tilde{W}(n) = W(n) + \mu(n - n_1),$$

мы можем рассматривать относительную разность между значениями в минимумах потенциала $\mu(n_2 - n_1)$ как дополнительный параметр. Данная величина тесно связана с асимптотическим поведением сольватационной энергии в пределе больших молекул. Асимметрия потенциала вносит вклад в объемную часть сольватационной энергии. Этот вклад с ростом объема растворенного вещества V_{sol} стремится к PV_{sol} [14] (здесь P — давление в жидкости). Простые оценки показывают, что на наномасштабах вклад объемной части в сольватационную энергию пренебрежимо мал по сравнению с частью, пропорциональной поверхности раство-

ренного вещества [13]. Таким образом, мы можем отвлечься от асимметричной формы потенциала рис. 1б и рассматривать везде далее потенциал, симметричный относительно замены фаз, как на рис. 1а. Именно такая форма потенциала приведена в (2).

В отсутствие взаимодействия между полями n и ω минимизация функционала (1) приводит к следующей системе уравнений:

$$\int \chi(\mathbf{r} - \mathbf{r}')\omega(\mathbf{r}') d\mathbf{r}' = 0, \quad (4a)$$

$$-a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W(n(\mathbf{r}))}{\delta n(\mathbf{r})} = 0. \quad (4б)$$

Решение уравнения (4а) соответствует состоянию однородной жидкости $\omega(\mathbf{r}) = \text{const}$, в то время как решения уравнения (4б), дополненные соответствующими граничными условиями, описывают: а) плоскую межфазовую границу в одномерном случае, $n(-\infty) \equiv n_1 = 0$ ($n(\infty) = n_2$) и б) профиль плотности вблизи протяженной поверхности макроскопических размеров в двух- и трехмерном случаях. При этом $n = 0$ на поверхности растворенного вещества и $\nabla n = 0$ при $|\mathbf{r}| \rightarrow \infty$. В данном разделе мы ограничимся для простоты рассмотрением объектов сферической геометрии (обсуждение сольватации объектов сложной формы мы отложим до разд. 3).

Полученные решения можно качественно проанализировать, вычисляя первые интегралы движения по аналогии с классической механикой [17]. Записывая оператор Лапласа в сферических координатах,

$$\Delta n(r) = n''(r) + \frac{2}{r}n'(r),$$

умножая (4б) на

$$n'(r) \equiv \frac{dn(r)}{dr}$$

и интегрируя от радиуса сферы r_{in} до ∞ , получим

$$-a \int_{r_{in}}^{\infty} \frac{d}{dr} \left[\frac{(n'(r))^2}{2} \right] dr - a \int_{r_{in}}^{\infty} \frac{2}{r} (n'(r))^2 dr + \int_{r_{in}}^{\infty} \frac{dW(r)}{dr} dr = 0, \quad n'(\infty) = 0. \quad (5)$$

Выполнив интегрирование в (5), имеем

$$(n'(r))^2 \Big|_{r=r_{in}}^{\infty} = \int_{r_{in}}^{\infty} \frac{4}{r} (n'(r))^2 dr + \frac{2}{a} [W(n(r_{in})) - W(n(\infty))]. \quad (6)$$

Используя (6) и явный вид потенциала (2), можно вычислить значение $n'(\mathbf{r})$ в точке $r = r_{in}$. Значением $n'(\mathbf{r})$ определяется качественное поведение профиля плотности. В нашем случае часть, связанная с потенциалом, исчезает, поэтому плотность монотонно растет от значения n_1 в \mathbf{r}_{in} до n_2 в $|\mathbf{r}| = \infty$. На практике профиль плотности достигает своего равновесного значения на некотором расстоянии от поверхности растворенного вещества. Анализ потенциала асимметричной формы может быть выполнен аналогичным образом.

Смысл параметров a и b становится понятен в пределе больших радиусов $r_{in} \gg \delta$, где δ — характерный размер переходного слоя вода–пар (см. ниже). Подставляя (2) в (4б) и заменяя взаимодействие $n(\mathbf{r})$ с растворенной молекулой граничным условием, получим

$$\begin{aligned} -a\Delta n(\mathbf{r}) + 2b(n(\mathbf{r}) - n_{avr}) \times \\ \times (n(\mathbf{r}) - n_1)(n(\mathbf{r}) - n_2) = 0, \\ n(|\mathbf{r}| = r_{in}) = n_1, \\ n'(\infty) = 0, \end{aligned} \quad (7)$$

где $n_{avr} = (n_2 + n_1)/2$. Предполагая в (7), что $r \gg \delta$, и разлагая оператор Лапласа в ряд Тейлора

$$\Delta = \frac{d^2}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{d}{dr} \Big|_{r \gg \delta} = \frac{d^2}{dr^2} + O\left(\frac{\delta}{r}\right),$$

мы получаем уравнение, определяющее межфазовую границу в одномерном случае:

$$\begin{aligned} -a\tilde{n}''(r) + 2b(\tilde{n}(r) - n_{avr}) \times \\ \times (\tilde{n}(r) - n_1)(\tilde{n}(r) - n_2) = 0, \\ \tilde{n}(r_{in}) = n_{avr}, \\ \tilde{n}'(\infty) = 0. \end{aligned} \quad (8)$$

Решения, описывающие профиль плотности вблизи растворенного вещества, выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \tilde{n}(r) = \frac{n_2 - n_1}{2} \operatorname{th}\left(\frac{r - r_{in}}{\delta}\right) + \frac{n_2 + n_1}{2}, \\ \delta = \frac{2}{n_2 - n_1} \sqrt{\frac{a}{b}}. \end{aligned} \quad (9)$$

Нетрудно увидеть, что в случае симметричного потенциала, параметризованного разложением ГЛ, крупномасштабная часть функционала содержит всего один параметр. Данный параметр, δ , фиксирует ширину межфазной границы. Вычисляя значение функционала, получаем следующее значение сольватационной энергии на единицу площади сферической молекулы [18]:

$$\begin{aligned} \frac{\tilde{G}}{4\pi r_{in}^2} = \frac{1}{4\pi r_{in}^2} \times \\ \times \int_{-\delta}^{\delta} \left\{ \frac{a}{2} (\nabla \tilde{n})^2 + \frac{b}{2} (\tilde{n} - n_1)^2 (\tilde{n} - n_2)^2 \right\} 4\pi r^2 dr = \\ = \frac{\sqrt{ab}}{6} (n_2 - n_1)^3 + O\left(\frac{\delta}{r_{in}}\right), \end{aligned} \quad (10)$$

где величина σ

$$\sigma = \frac{\sqrt{ab}}{6} (n_2 - n_1)^3$$

имеет смысл поверхностного натяжения. При выводе выражения (10) мы заменили точное граничное условие $n(r_{in} - \delta) = 0$ приближенным $n(r_{in}) = n_{avr}$, что, очевидно, можно сделать в случае $0 < \delta/r_{in} \ll 1$

В. Корреляционная функция

Важным исходным компонентом нашей теории является корреляционная функция чистого растворителя $\chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)$. По определению,

$$\chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) = \bar{n}\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}') + \bar{n}^2 h(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|), \quad (11)$$

здесь \bar{n} — средняя плотность чистого растворителя, $h(\mathbf{r} - \mathbf{r}') = g(\mathbf{r} - \mathbf{r}') - 1$, а функция $g(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)$ имеет простой физический смысл:

$$n^2(\mathbf{r})g(\mathbf{r}) = V^{-1} \left\langle \sum_{i \neq j} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i + \mathbf{r}_j) \right\rangle. \quad (12)$$

Функция $g(\mathbf{r})$ может быть либо непосредственно определена из экспериментальных данных, либо получена путем численного моделирования, либо вычислена на основе самосогласованного интегрального уравнения с соответствующим условием замыкания [19].

Следующее соотношение является прямым следствием определения $\chi(\mathbf{r} - \mathbf{r}')$:

$$\begin{aligned} \bar{n} \int \left(g(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) - 1 \right) d\mathbf{r}' = \\ = 4\pi\bar{n} \int h(r)r^2 dr \approx -1. \end{aligned} \quad (13)$$

Последнее равенство можно считать точным ввиду бесконечно малой сжимаемости жидкости. Обратную корреляционную функцию $\chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ определим как

$$\begin{aligned} \int_{v_{in}} d\mathbf{r}'' \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}'') \chi(|\mathbf{r}'' - \mathbf{r}'|) = \\ = \delta(\mathbf{r}' - \mathbf{r}), \quad \mathbf{r} \in v_{in}, \\ \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}'') = 0, \quad \mathbf{r} \in v_{out}. \end{aligned} \quad (14)$$

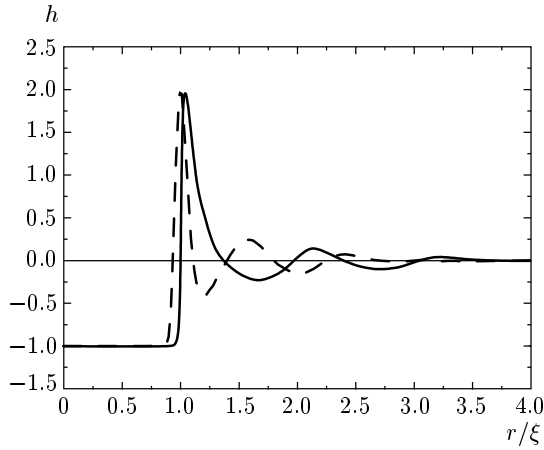


Рис. 2. Корреляционная функция воды и корреляционная функция Перкуса – Явика твердых сфер. Расстояние приведено в безразмерных единицах r/ξ ($\xi = 2.78 \text{ \AA}$), безразмерная плотность воды в этих единицах $n_2 = 0.7$, сплошная линия — жесткие сферы, штриховая линия — вода

Следует обратить внимание на то, что интегрирование в (14) проводится только по области v_{in} , занимаемой растворенным веществом, ввиду чего обратная корреляционная функция не обладает свойством трансляционной инвариантности.

В настоящей работе мы используем две корреляционные функции: а) корреляционную функцию воды, полученную из молекулярно-динамических расчетов [20], и б) корреляционную функцию твердых сфер, полученную из решения самосогласованного интегрального уравнения Перкуса – Явика [21–23]. Функции $h(\mathbf{r})$ для воды и для твердых сфер изображены на рис. 2. Обе функции соответствуют безразмерной плотности воды $n_2 = 0.7$. Другие приближенные уравнения статистической теории жидкостей можно найти, например, в обзоре [19].

Имея в распоряжении корреляционные функции воды и твердых сфер, мы можем сравнить чувствительность профиля плотности и сольватационной энергии по отношению к детальной структуре жидкости, а также проверить сходимость численной схемы: достаточно далеко от поверхности растворенного вещества результат расчета должен практически не зависеть от конкретного выбора корреляционной функции.

Корреляционная функция естественным образом определяет характерную длину ξ в теории. Везде далее мы фиксируем $\xi = 2.78 \text{ \AA}$ — расстояние от начала координат до первого пика корреляционной функции.

С. Функция распределения

Обратимся теперь к взаимодействию растворителя с растворенным веществом. Мы учитываем растворение молекулы, во-первых, требуя отсутствия растворителя внутри объема, занимаемого растворенным веществом, v_{in} :

$$\rho(\mathbf{r}) = n(\mathbf{r}) + \omega(\mathbf{r}) \equiv 0 \quad (15)$$

и, во-вторых, вводя в самом простом виде прямое взаимодействие между мелкомасштабной и крупномасштабной плотностями растворителя

$$V[\omega, n] = c \int \omega(\mathbf{r}) n(\mathbf{r}) d\mathbf{r}, \quad (16)$$

где c — константа взаимодействия. Везде далее все аналитические вычисления проводятся для произвольного c , результаты численного расчета мы приводим только для $c = 0$. Случай $c \neq 0$ требует отдельного рассмотрения.

Функцию распределения определим следующим образом:

$$Z = \int \mathcal{D}\{\omega(\mathbf{r})\} \prod_{\mathbf{r} \in V_{in}} \delta[\rho(\mathbf{r})] e^{-\mathcal{F}}, \quad (17)$$

где

$$\mathcal{F} = \mathcal{F}_0[\omega, n] + V[\omega, n] + \int d\mathbf{r} \varphi(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}), \quad (18a)$$

$$\rho(\mathbf{r}) = n(\mathbf{r}) + \omega(\mathbf{r}). \quad (18b)$$

Записывая функциональную δ -функцию Дирака в (17) в представлении Фурье, получим

$$\prod_{\mathbf{r} \in v_{rm}} \delta[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{(2\pi)^{\mathcal{N}}} \int \mathcal{D}\{\psi(\mathbf{r})\} \times \exp \left\{ i \int_{v_{in}} \rho(\mathbf{r}) \psi(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right\}. \quad (19)$$

Здесь \mathcal{N} — количество точек пространства в произведении $\prod_{\mathbf{r} \in v_{in}} (\dots)$, а интегрирование осуществляется по всем точкам всех полей $\psi(\mathbf{r})$:

$$\mathcal{D}\{\psi(\mathbf{r})\} \equiv \prod_{\mathbf{r} \in v_{in}} d\psi(\mathbf{r}).$$

Такое представление позволяет написать функцию распределения в (17) в виде функционального интеграла по полям $\psi(\mathbf{r})$:

$$Z = \Xi^{-1} \int \mathcal{D}\{\omega(\mathbf{r})\} \mathcal{D}\{\psi(\mathbf{r})\} e^{-S[\omega, n, \psi]}, \quad (20)$$

$$S[\omega, n, \psi] = \mathcal{F}[\omega, n] + i \int_{v_{in}} \rho(\mathbf{r}) \psi(\mathbf{r}) d\mathbf{r},$$

где Ξ — константа, зависящая от нормировки функции распределения Z .

Функция распределения Z с действием $S[\omega, n, \psi]$, определенная согласно (20), является ключевым объектом теории. Основные величины, такие как полная $\rho(\mathbf{r})$ и средняя $n(\mathbf{r})$ плотности, сольватационная энергия ΔG , энергия взаимодействия нескольких растворенных объектов, могут быть получены при помощи производящего функционала Z .

Д. Средняя плотность

Предварительно проинтегрировав все поля в (20), определим среднюю (крупномасштабную) плотность $n(\mathbf{r})$, потребовав

$$\frac{\delta S[n(\mathbf{r})]}{\delta n(\mathbf{r})} = 0 \quad (21)$$

или в явном виде

$$\begin{aligned} & -a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W(n(\mathbf{r}))}{\delta n(\mathbf{r})} - 2cn(\mathbf{r}) - \\ & - c \int_{v_{in}} d\mathbf{r}' \int_{v_{out}} d\mathbf{r}'' \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \chi(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}''|) n(\mathbf{r}'') + \\ & + \int_{v_{in}} d\mathbf{r}' \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') n(\mathbf{r}') = 0, \quad \mathbf{r} \in v_{in} \quad (22a) \end{aligned}$$

и

$$\begin{aligned} & -a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W(n(\mathbf{r}))}{\delta n(\mathbf{r})} - c^2 \int_{v_{out}} d\mathbf{r}' \chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) n(\mathbf{r}') + \\ & + c^2 \int_{v_{in}} d\mathbf{r}' \int_{v_{in}} d\mathbf{r}'' \int_{v_{out}} d\mathbf{r}''' \chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) \times \\ & \times \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}', \mathbf{r}'') \chi(|\mathbf{r}'' - \mathbf{r}'''|) n(\mathbf{r}''') - c \int_{v_{in}} d\mathbf{r}' \int_{v_{in}} d\mathbf{r}'' \times \\ & \times \chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}', \mathbf{r}'') n(\mathbf{r}'') = 0, \quad \mathbf{r} \in v_{out}. \quad (22б) \end{aligned}$$

Таким образом, условие (21) приводит к системе интегродифференциальных уравнений, связывающих значения плотности $n(\mathbf{r})$ во внутренней области, v_{in} , занимаемой растворенным веществом, и $n(\mathbf{r})$ в остальной области пространства, v_{out} .

В настоящей работе рассматривается только случай $c = 0$, когда непосредственное взаимодействие между мелко- и крупномасштабными флуктуация-

ми отсутствует. В этом случае уравнения значительно упрощаются

$$\begin{aligned} & -a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W(n(\mathbf{r}))}{\delta n(\mathbf{r})} + \\ & + \int_{v_{in}} d\mathbf{r}' \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') n(\mathbf{r}') = 0, \quad \mathbf{r} \in v_{in}, \quad (23a) \end{aligned}$$

$$-a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W(n(\mathbf{r}))}{\delta n(\mathbf{r})} = 0, \quad \mathbf{r} \in v_{out}. \quad (23б)$$

При численном решении системы (23а), (23б) использовался следующий технический прием. Основную часть вычислительного времени занимает нахождение $\chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ при решении уравнения (14). Чтобы ускорить данную процедуру, умножим (23а) на $\chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)$ и, проинтегрировав по всему пространству v_{tot} ($v_{tot} = v_{in} \cup v_{out}$), воспользуемся (14). Тогда получим

$$\begin{aligned} & n(\mathbf{r}) + \int_{v_{in}} d\mathbf{r}' \chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) \times \\ & \times \left(-a\Delta n(\mathbf{r}') + \frac{\delta W(n(\mathbf{r}'))}{\delta n(\mathbf{r}')} \right) = 0, \quad \mathbf{r} \in v_{in}, \quad (24) \\ & -a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W(n(\mathbf{r}))}{\delta n(\mathbf{r})} = 0, \quad \mathbf{r} \in v_{out}. \end{aligned}$$

Эти уравнения уже не содержат явно $\chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$, что позволяет вообще не решать (14), существенно сократив тем самым время вычислений.

Общий вид профиля плотности $n(\mathbf{r})$ для сферической молекулы при некоторых (пока произвольных) значениях констант a и b приведен на рис. 3. Плотности пара (n_1) и воды (n_2) равны соответственно $n_1 = 0$; $n_2 = 0.7$. Численные решения (24) получены с использованием корреляционной функции твердых сфер (штриховая линия) и воды (сплошная линия).

Наличие областей с отрицательной плотностью не следует считать ошибочным результатом, поскольку положительной обязана быть только полная плотность $\rho(\mathbf{r})$, в то время как плотность $n(\mathbf{r})$ носит вспомогательный характер, самосогласованно определяя остальные величины, и прямого физического смысла не имеет. Тот факт, что усредненная крупномасштабная плотность $n(\mathbf{r})$ имеет отрицательное среднее значение внутри растворенного вещества, означает просто, что флуктуации плотности несимметричны в данной области, так что локально $\langle \omega \rangle \neq 0$.

Полная плотность $\rho(\mathbf{r}) = n(\mathbf{r}) + \omega(\mathbf{r})$, соответству-

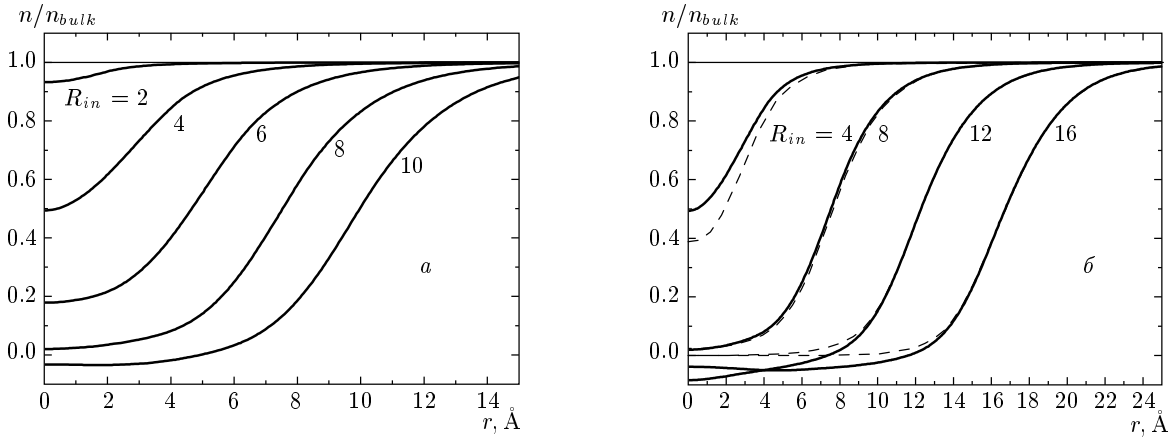


Рис. 3. Поведение профиля крупномасштабной плотности $n(r)$ вокруг сферической молекулы для различных радиусов R_{in} , сплошная линия — вода, штриховая линия — твердые сферы

ющая минимуму функционала (20), удовлетворяет следующей системе уравнений:

$$\begin{aligned} \rho(\mathbf{r}) &= 0, & \mathbf{r} \in v_{in}, \\ \rho(\mathbf{r}) &= n(\mathbf{r}) - \int_{v_{in}} d\mathbf{r}' \int_{v_{in}} d\mathbf{r}'' \chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) \times \\ &\times \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}', \mathbf{r}'') n(\mathbf{r}'') + \\ &+ c \int_{v_{in}} d\mathbf{r}' \int_{v_{in}} d\mathbf{r}'' \int_{v_{in}} d\mathbf{r}''' \chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) \times \\ &\times \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}', \mathbf{r}'') \chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'''|) n(\mathbf{r}''') - \\ &c \int_{v_{out}} d\mathbf{r}' \chi(|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|) n(\mathbf{r}'), & \mathbf{r} \in v_{out}. \end{aligned} \quad (25)$$

Как и в случае системы (23а), (23б), уравнения (25) при $c = 0$, могут быть записаны в виде, явно не содержащем $\chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ [10].

Е. Энергия сольватации

Свободную энергию сольватации ΔG мы определим как энергию, которую необходимо затратить для переноса растворенного вещества из растворителя в вакуум (мы не делаем различия между ΔF и ΔG , поскольку $PV_{sol} \ll \Delta G$). Функция распределения растворителя, содержащего молекулу растворенного вещества, может быть написана непосредственно на основе (17):

$$Z_{solv-sol} = \int_{v_{solv}} \mathcal{D}\{\omega(\mathbf{r})\} \prod_{\mathbf{r} \in v_{sol}} \delta[\rho(\mathbf{r})] e^{-\mathcal{F}}, \quad (26)$$

где \mathcal{F} определяется выражением (18а). Сольватационная энергия ΔG вычисляется стандартным об-

разом как логарифм отношения соответствующих функций распределения

$$\Delta G = -\ln \frac{Z_{solv-sol}}{Z_{solv}}. \quad (27)$$

Здесь Z_{solv} — функция распределения чистого растворителя в отсутствие растворенного вещества. На первый взгляд кажется естественным написать Z_{solv} в виде

$$Z_{solv} = \int_{v_{solv}} \mathcal{D}\{\omega(\mathbf{r})\} e^{-\mathcal{F}}. \quad (28)$$

Но при непосредственном использовании (28) для вычисления (27) возникают расходимости, формально связанные с возникновением нескомпенсированного произведения гауссовых интегралов в выражении $Z_{solv-sol}/Z_{solv}$. Физическая природа этих расходимостей связана с различием статистических ансамблей, в которых вычисляются соответствующие функции распределения. Когда мы представляем $Z_{solv-sol}$ в форме (26), накладывая ограничения в виде δ -функции, мы фиксируем определенное значение полной плотности ρ внутри объема v_{in} , таким образом по отношению к полю ρ мы имеем дело с каноническим ансамблем. В то же время, вычисляя Z_{solv} в соответствии с (28), мы учитываем все возможные конфигурации поля ρ внутри объема, занимаемого растворенным веществом, что по смыслу соответствует большому каноническому ансамблю.

Регуляризовать уравнение (28) удастся, используя связь между энергией сольватации и вероятностью спонтанного образования полости заданного объема в растворителе [11]. Представим ΔG в (27) в виде

$$\Delta G = -\ln \frac{Z_v(0)}{\sum_{N \geq 0} Z_v(N)}, \quad (29)$$

где $Z_v(N)$ — функция распределения растворителя при условии, что N молекул растворителя находится в объеме v_{in} . Перейдем от суммирования в выражении (29) к интегрированию, для чего введем соответствующую непрерывную переменную $\tilde{n} = N/v_{in}$ — среднюю плотность молекул растворителя внутри объема v_{in} . Тогда Z_{solv} запишется в регуляризованном виде

$$Z_{solv} = \int_0^\infty d\tilde{n} \int_{v_{solv}} \mathcal{D}\{\omega(\mathbf{r})\} \times \prod_{\mathbf{r} \in v_{solv}} \delta[\rho(\mathbf{r}) - \tilde{n}] e^{-\mathcal{F}}. \quad (30)$$

В настоящей работе мы используем другое выражение для Z_{solv} , которое получается из приведенного выше путем интегрирования по переменной \tilde{n} методом стационарной фазы

$$Z_{solv} = \int_{v_{solv}} \mathcal{D}\{\omega(\mathbf{r})\} \prod_{\mathbf{r} \in v_{solv}} \delta[\rho(\mathbf{r}) - \tilde{n}] e^{-\mathcal{F}}. \quad (31)$$

Таким образом, определение (27) с функциями распределения (26) и (31) возникает естественным образом на основе простых физических соображений и уже не содержит никаких расходимостей. Важно отметить, что равновесный профиль плотности n , минимизирующий Z_{solv} в (30), совпадает с равновесной плотностью чистого растворителя \tilde{n} , поэтому эффективное действие в (31), отвечающее такому распределению плотности, строго равно нулю.

Свободная энергия сольватации ΔG вычисляется путем подстановки в функционал (18а) равновесного распределения плотности $n_{eq}(\mathbf{r}) \equiv n(\mathbf{r})$, полученного при решении системы (22а), (22б). После чего сольватационная энергия $G \equiv \mathcal{F}\{n_{eq}\}$ может быть представлена в виде суммы трех слагаемых:

$$\Delta G_{solv}(v_{in}) = \Delta G_{corr} + \Delta G_{surf} + \Delta G_{int}, \quad (32)$$

где

$$\begin{aligned} \Delta G_{corr} &= \frac{1}{2} \int_{v_{in}} n_{eq}(\mathbf{r}) \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') n_{eq}(\mathbf{r}') d\mathbf{r} d\mathbf{r}', \\ \Delta G_{surf} &= \frac{a}{2} \int (\nabla n_{eq}(\mathbf{r}))^2 d\mathbf{r}, \\ \Delta G_{int} &= \int W(n_{eq}(\mathbf{r})) d\mathbf{r}. \end{aligned} \quad (33)$$

Как и при вычислении средней плотности $n(r)$, рассматриваем только случай $c = 0$. Используя (23а), (23б), можно переписать (32) без обратной корреляционной функции $\chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$

$$\Delta G_{solv}(v_{in}) = \int \left(W(n) - \frac{n}{2} \frac{\delta W}{\delta n} \right) d\mathbf{r}. \quad (34)$$

На рис. 4 представлена удельная сольватационная энергия

$$\Delta \tilde{G}_{solv} = \Delta G_{solv} / 4\pi R_{in}^2 \quad (35)$$

для сферической молекулы в зависимости от ее радиуса R_{in} . Там же приведены соответствующие удельные вклады $\{\Delta \tilde{G}_{corr}, \Delta \tilde{G}_{surf}, \Delta \tilde{G}_{int}\} = \{\Delta G_{corr}, \Delta G_{surf}, \Delta G_{int}\} / (4\pi R_{in}^2)$.

Свободная энергия сольватации сферической гидрофобной молекулы [10–12] пропорциональна (как и предполагалось) объему растворяемой молекулы для достаточно малых R_{in} и площади для достаточно больших R_{in} . Ясно видно немонотонное поведение сольватационной энергии в зависимости от размера сольватируемой молекулы, уже обсуждавшееся ранее в некоторых работах (см., например, [13]).

Г. Настройка параметров модели

Свободные параметры a и b функционала (1), (2) подбирались так, чтобы удовлетворить следующим требованиям.

Удельная энергия сольватации $\Delta \tilde{G}_{solv} = \Delta G_{solv} / (4\pi R^2)$ для сферической молекулы радиуса R , полученная в результате теоретических расчетов (см. (35)), должна совпадать с результатами моделирования методом Монте-Карло работы [13].

Теоретически рассчитанная полная плотность $\rho(r|R)$ для нескольких значений радиуса R сферической молекулы (25) должна воспроизводить поведение $\tilde{n}g(r)$ корреляционной функции вблизи сферической полости радиуса R , полученной в результате моделирования методом Монте-Карло в [13].

Соответствующие результаты показаны на рис. 5 при значении параметров $a = 9$; $b = 30$.

Штриховые кривые соответствуют результатам, полученным с использованием корреляционной функции твердых сфер, сплошные линии — корреляционной функции воды при нормальных условиях. Энергия сольватации $\Delta \tilde{G}_{solv}$ представлена на рис. 5 в безразмерных единицах $\Delta \tilde{G}_{solv} / \gamma$, где γ — поверхностное натяжение плоской межфазовой границы жидкость–пар. Численное значение $\gamma \approx 72$ мДж/м² взято из [13].

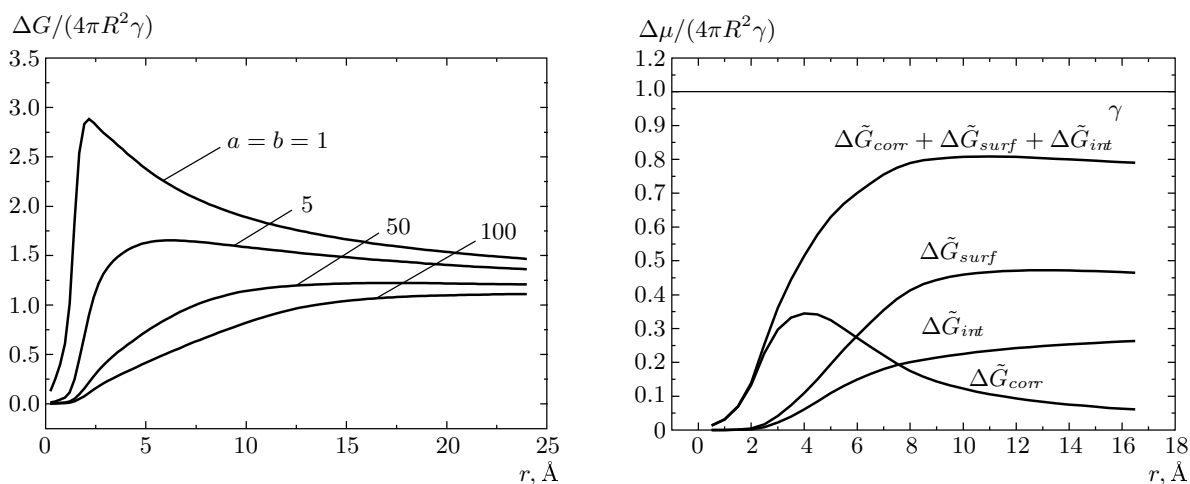


Рис. 4. Качественное поведение удельной свободной энергии сольватации в зависимости от выбора параметров a и b в крупномасштабном функционале избыточной свободной энергии (1) (слева); вклады $\Delta\tilde{G}_{corr}$, $\Delta\tilde{G}_{surf}$ и $\Delta\tilde{G}_{int}$ в удельную энергию сольватации сферической молекулы $\Delta\tilde{G}_{solv}(R_{in})$ при $a = 9$, $b = 30$ (справа)

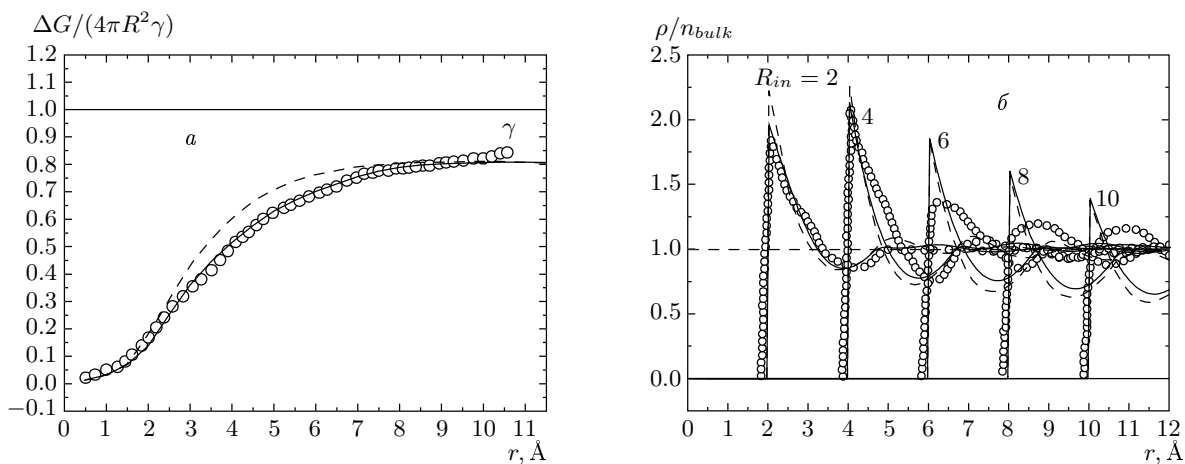


Рис. 5. а) Удельная энергия сольватации (34) сферической молекулы в сравнении с результатами моделирования методом Монте-Карло [13]; б) профиль полной плотности $\rho(r)/\bar{n}$ вблизи сферической полости различного радиуса R_{in} в сравнении с результатами моделирования Монте-Карло [13] для корреляционной функции $g(r)$; точки — моделирование по методу Монте-Карло, сплошная линия — вода, штриховая — жесткие сферы

Сольватационные энергии ΔG_{solv} и $\Delta\tilde{G}_{solv}$, вычисленные непосредственно с использованием (34) и (35), могут быть приведены к стандартным единицам с помощью следующих соотношений:

$$\left\{ \begin{aligned} \Delta G_{solv} [\text{безразм. ед.}] \cdot 0.2479 &= \Delta G_{solv}, \text{ ккал/моль,} \\ \Delta\tilde{G}_{solv} [\text{безразм. ед.}] \cdot \frac{0.2479}{(2.78)^2} &= \Delta\tilde{G}_{solv}, \text{ ккал/(моль} \cdot \text{Å}^2) \end{aligned} \right. \quad (36)$$

Во всех последующих вычислениях данные коэффициенты перевода используются без изменений.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ: СОЛЬВАТАЦИЯ ОБЪЕКТОВ ПРОИЗВОЛЬНОЙ ФОРМЫ

С помощью настоящей теории мы вычисляем энергию сольватации нейтральных молекул (линейных алканов), а так же энергию взаимодействия нескольких объектов простой геометрии (сфер).

А. Сольватация алканов

Как было отмечено, параметры модели и переводные коэффициенты подбирались таким образом, чтобы результаты численных расчетов энергии сольватации и профиля растворителя вблизи растворенного вещества совпадали с моделированием Монте-Карло для твердых сфер (см. предыдущий раздел), после чего больше не менялись. Мы использовали те же самые значения параметров для расчета энергии сольватации алканов. Как показано ниже, полученные результаты очень хорошо совпадают с предсказаниями масштабной теории (Scaled Particle Theory, SPT), параметры которой специально подстраивались под алканы [24].

Такое совпадение требует некоторых разъяснений. Существует точка зрения [25–27], подтверждаемая результатами численного моделирования, согласно которой энергию взаимодействия растворенного вещества с растворителем можно разделить на две части: а) «кавитационную» составляющую свободной энергии образования полости ΔG_{cav} , б) дисперсионную часть, соответствующую притяжению и отвечающую хвосту потенциала Ван дер Ваальса (ВдВ), ΔG_{disp} . Методы компьютерного моделирования, основанные на термодинамическом интегрировании, позволяют вычислить каждый из вкладов, ΔG_{cav} и ΔG_{disp} , по отдельности [27]. Они могут быть также вычислены по отдельности в рамках SPT, предложенной в [14, 15]. Соответствующие расчеты были проведены в работе [24], в которой авторы сообщают о прекрасном совпадении суммы $\Delta G_{cav} + \Delta G_{disp}$ с экспериментальными данными. К последнему утверждению следует относиться с большой осторожностью. Дело в том, что экспериментальные значения энергии сольватации алканов извлекаются из данных по их растворимости в разных растворителях, в частности, в воде. Общепринятая процедура определения энергии сольватации описана в работе [28]. К полученным таким образом энергиям сольватации (а именно, с дисперсионными хвостами потенциала ВдВ) некоторые авторы пытаются вводить разного рода поправки [29], которые могут значительно менять соответствующие величины. В работе [24] приведены «поправленные» экспериментальные данные из [29]. Заметим, что кавитационная составляющая, как правило, остается без изменений. Именно поэтому наше внимание сконцентрировано на определении этой величины.

В модели, описанной выше, растворенное вещество рассматривается как объект, окруженный твердой стенкой, и, таким образом, учитывается толь-

Сравнение результатов расчета «кавитационной» части сольватационной энергии алканов ΔG_{cav} для настоящей модели с результатами, полученными в работах [24] и [30]

Алканы	ΔG_{cav} , ккал/моль (наша модель)	ΔG_{cav} , ккал/моль [24]	ΔG_{cav} , ккал/моль [30]
CH ₄	5.69	5.61	5.36
C ₂ H ₆	7.54	7.53	7.15
C ₃ H ₈	9.07	9.13	
C ₄ H ₁₀	10.52	10.8	
C ₅ H ₁₂	11.96	12.8	
C ₆ H ₁₄	13.24	14.8	14.22

ко «кавитационная» часть сольватационной энергии. Притягивающая часть ВдВ потенциала до сих пор не рассматривалась. На наш взгляд, нет принципиальных трудностей для учета этой части взаимодействия в нашей модели. Кроме того, можно модифицировать δ -функциональное ограничение в (19), чтобы более адекватно описывать потенциал ВдВ в области v_{in} . Данные результаты находятся в процессе расчета и является предметом отдельного рассмотрения. Результаты расчета «кавитационной» части энергии алканов в настоящей модели и результаты, полученные в работах [24] и [30], приведены ниже в таблице.

Напомним еще раз, что в нашей модели параметры $a = 9$, $b = 30$ и переводные коэффициенты (36) настраивались в соответствии с результатами моделирования по методу Монте-Карло без дополнительной подстройки для алканов. Объем v_{in} , занимаемый молекулой алкана, вычислялся следующим образом. Взяв координаты центров всех атомов из стандартной базы данных, мы окружили их сферами радиуса 3.5 Å для всех атомов углерода (длина C–O связи в воде) и 3.05 Å для всех водородных связей (длина O–H связи в воде), определив v_{in} как объединение соответствующих сферических объемов. Значение длин связей C–O и O–H мы получили на основе вычисления парной корреляционной функции [C(метан)–O(вода)] и [H(метан)–O(вода)] методом Монте-Карло для системы, состоящей из 216 молекул воды и одной молекулы метана [31]. Аналогичные значения параметров могут быть извлечены из силовых полей, предложенных в работах [32].

Как уже упоминалось, дисперсионная часть потенциала ВдВ может быть достаточно просто включена в модель. Самый простой способ состоит в том, чтобы добавить в исходный функционал ГЛ член вида

$$U_{disp} = \int U(\mathbf{r}) n(\mathbf{r}) d\mathbf{r},$$

где $U(\mathbf{r})$ — притягивающая часть потенциала ВдВ. При такой модификации уравнения (23а), (23б) для равновесной крупномасштабной средней плотности некоторым образом изменятся, а именно: уравнение (23а) останется без изменений, а в уравнении (23б) появится дополнительный член, связанный с наличием потенциала $U(\mathbf{r})$ в области $\mathbf{r} \in v_{out}$:

$$-a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W(n(\mathbf{r}))}{\delta n(\mathbf{r})} + U(\mathbf{r}) = 0. \quad (37)$$

В. Сольватация цилиндрических объектов и взаимодействие двух удаленных сфер

В этом разделе рассматривается энергия сольватации полости цилиндрической формы, а также энергия взаимодействия двух сферических полостей во флуктуирующей среде (т.е. в воде). Схематически обе системы представлены на рис. 6.

Рассмотрение данных вопросов имеет двойкий смысл.

Во-первых, мы проанализировали глубину «скин-слоя» вокруг растворенного объекта. Прямой расчет энергии сольватации биологических систем типа лиганд–белок требует значительных вычислительных затрат. Действительно, в соответствии с (24) нужно учитывать крупномасштабную плотность $n(\mathbf{r})$ во всех точках растворенного вещества внутри объема v_{in} . С другой стороны, ясно, что условие типа жесткой стенки не дает проникать плотности $n(\mathbf{r})$ достаточно глубоко в эту область. Рассматривая сольватацию цилиндрических молекул различного радиуса и длины, удастся оценить глубину проникновения плотности $n(\mathbf{r})$ внутрь объема v_{in} .

Зависимость сольватационной энергии $\Delta G_{cyl}(L|R)$ от длины L для нескольких значений радиуса R показана на рис. 7а.

Как видно на рис. 7б, наклон кривых на рис. 7а становится постоянным для $R > R_0 \approx 1.4\xi = 3.9 \text{ \AA}$. Это означает, что для $R > R_0$ флуктуирующее поле плотности проникает внутрь растворенного вещества на расстояния вплоть до некоторой фиксированной величины (т.е. на глубину «скин-слоя»).

Таким образом, можно не учитывать ту часть внутреннего объема, которая находится на расстоянии, большем, чем длина скин-слоя $R_0 \approx 3.9 \text{ \AA}$ внутрь от поверхности растворяемого вещества.

Во-вторых, мы исследовали энергию взаимодействия $\Delta G_{sph} = \Delta G_{sph}(D|R) - \Delta G_{sph}(D \rightarrow \infty|R)$ двух сферических молекул радиуса R в зависимости от расстояния D между их центрами. Свободная энергия взаимодействия за вычетом энергии сольватации отдельной сферы, или иначе «потенциал средней силы» [33, 34] $\Delta G_{sph}(D|R)$, вычислялся для потенциала твердой стенки $U(D)$

$$U(D) = \begin{cases} \infty, & D \leq 2R, \\ 0, & D > 2R, \end{cases}$$

т.е. мы опять рассматривали только кавитационную часть энергии взаимодействия, не учитывая дисперсионную (притягивающую) часть потенциала ВдВ между непроницаемыми сферами радиуса R . Даже для такой упрощенной модельной ситуации нами обнаружено качественно различное поведение $\Delta G_{sph}(D|R)$ в зависимости от расстояния D для разных значений R по отношению к характерной длине ξ . Следует еще раз обратить внимание на то, что ΔG_{sph} есть свободная энергия взаимодействия сферических полостей за вычетом сольватационной энергии обеих сфер, растворяемых по отдельности $\Delta G_{sph}(D \rightarrow \infty|R)$. Качественное поведение данной величины изображено на рис. 8.

Для всех значений радиуса $R = 0.4\xi \text{ \AA}$, $0.7\xi \text{ \AA}$ и $0.9\xi \text{ \AA}$ мы воспроизводим немонотонную зависимость $\Delta G_{sph}(D)$ от D . Немонотонность такого вида связана с осцилляциями корреляционной функции воды. Качественно похожее поведение было обнаружено раньше при помощи непосредственного моделирования, согласующегося с предсказаниями SPT (см. [33] и ссылки там же), а так же расчетов, использующих концепцию «solvent surface accessible area» [34]. Учет притягивающей части потенциала Ван дер Ваальса может существенным образом поменять поведение $\Delta G_{sph}(D)$, тем не менее немонотонное поведение $\Delta G_{sph}(D)$ останется.

Сравнивая рис. 8а и рис. 8в, мы видим, что зависимость $\Delta G_{sph}(D)$ чувствительна (даже на качественном уровне) по отношению к радиусу R взаимодействующих сфер. Эффективное притяжение между сферами меньшего размера слабее, чем притяжение между большими. Качественно возникающую картину можно понять исходя из следующих простых соображений. Для достаточно больших значений радиуса сфер $R \gtrsim \xi$, близкое расположение молекул друг к другу связано с проигрышем

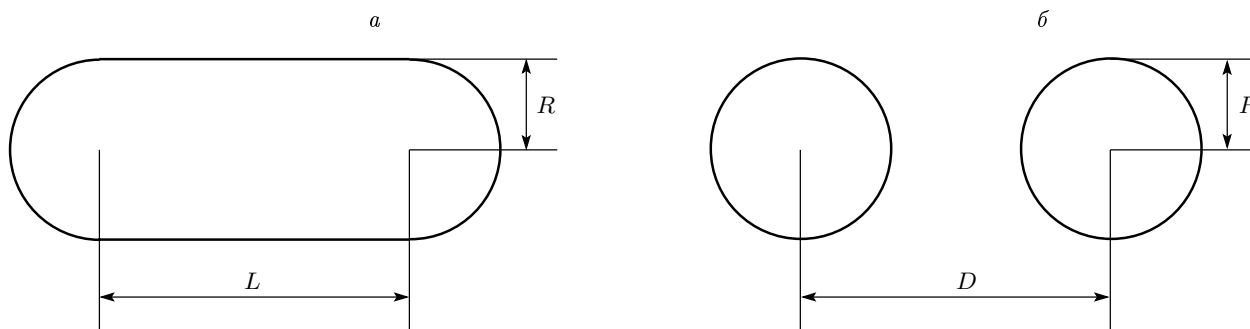


Рис. 6. Схематический рисунок сольватируемого цилиндра с полусферическими торцами (а) и двух сферических молекул (б)

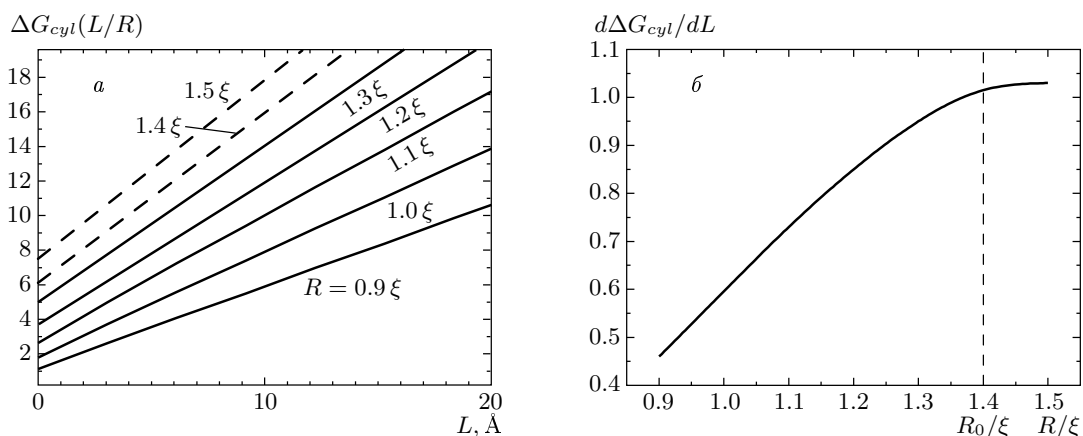


Рис. 7. а) Энергия сольватации цилиндра $\Delta G_{cyl}(L/R)$ как функция его длины при различных значениях R ; б) $d\Delta G_{cyl}/dL$ как функция R при значении $L = 12 \text{ \AA}$

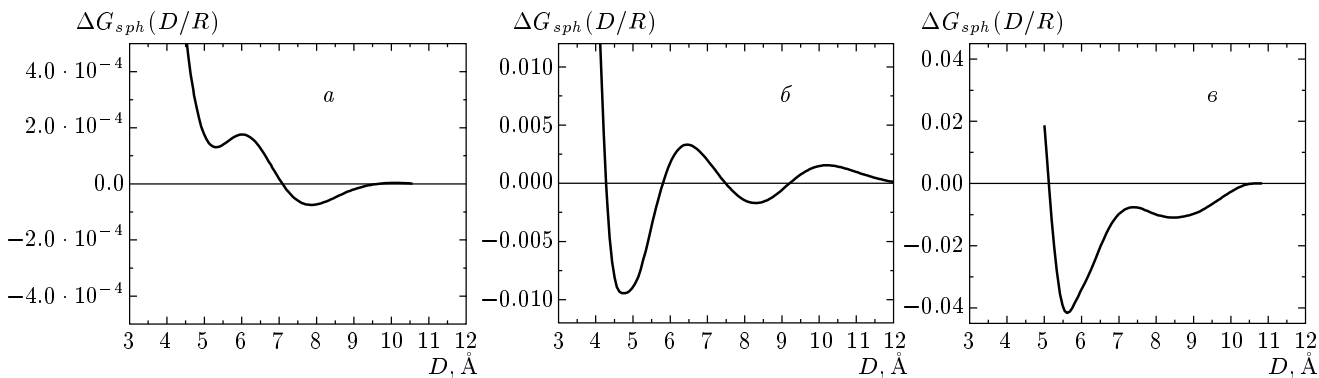


Рис. 8. Свободная энергия взаимодействия ΔG_{sph} двух сферических молекул, как функция расстояния между их центрами D для $R = 0.4\xi$ (а); $R = 0.7\xi$ (б) и $R = 0.9\xi$ (в)

в свободной энергии, что можно интерпретировать как классическое проявление эффекта Казимира. В то же время объекты малого размера (с $R \lesssim \xi$) уменьшаются в спонтанно образующихся (за счет флук-

туаций) полостях в воде, имеющих размер порядка ξ , в результате чего проигрыш в энергии, отвечающий близкому расположению сфер друг от друга, значительно меньше, чем для объектов большего

размера. Более того, можно заметить (рис. 8а), что потенциал средней силы имеет притягивающую (отрицательную) часть, соответствующую второму молекулярному слою воды. Таким образом, два достаточно малых сферических объекта могут образовать связанное состояние, будучи разделены мономолекулярным слоем воды. Обнаруженный эффект найдется в качественном согласии с результатами работы [23], в которой авторы исследуют потенциал средней силы, действующий между двумя сферическими молекулами.

4. ЭЛЕКТРОСТАТИКА В ФЛУКТУИРУЮЩЕЙ ДИПОЛЬНОЙ СРЕДЕ

Есть несколько возможных вариантов включения электростатических взаимодействий в настоящую модель. В простейшей стандартной схеме предполагается, что диэлектрическая проницаемость растворителя, ε , линейно зависит от его плотности $n(\mathbf{r})$, т. е. $\varepsilon(\mathbf{r}) = 1 + \alpha n(\mathbf{r})$. В настоящей работе мы не используем данное предположение, вместо этого мы рассматриваем растворитель как «газ» диполей, получая в итоге систему самосогласованных уравнений. Наш подход идеологически очень близок к модели дебаевского экранирования в электронейтральной плазме [35]. В отличие от плазмы, в данной модели на движение зарядов разных знаков накладываются голономные связи, в результате чего образуются диполи. Экранированию в системах, состоящих из заряженных протяженных объектов, посвящено много работ. Наиболее подходящая для наших целей теория была изложена в приложении в работе [36].

Ниже мы выводим основные уравнения, учитывающие одновременно электростатические и гидродинамические взаимодействия в флуктуирующей среде.

Введем следующие величины: $\rho_{mol}^q(r, \tau)$ — распределение заряда в молекуле растворителя с заданной ориентацией τ и центром масс, расположенным в начале координат. Вне молекулы $\rho_{mol}^q(\mathbf{r}, \tau) = 0$; $\rho_{sol}^q(\mathbf{r})$ — распределение заряда в растворенном веществе; $\phi_{eff}(\mathbf{r})$ — эффективное электростатическое поле.

В соответствии с логикой среднеполевого подхода [36] молекулы среды находятся в некотором эффективном электростатическом поле $\phi_{eff}(\mathbf{r})$. Усредняя по пространственному распределению заряда в молекуле, получим среднюю энергию молекулы сре-

ды в этом поле:

$$\phi(\mathbf{r}, \tau) = \int \phi_{eff}(\mathbf{r}') \rho_{mol}^q(\mathbf{r}' - \mathbf{r}, \tau) d\mathbf{r}'. \quad (38)$$

Электростатический потенциал $\phi_{eff}(\mathbf{r})$ определяется уравнением Пуассона

$$\Delta \phi_{eff}(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi}{\varepsilon_{sol}} \rho_{sol}^q(\mathbf{r}) - \mu(\mathbf{r}), \quad (39)$$

где $\mu(\mathbf{r})$ — поляризационный заряд среды, связанный с ориентацией молекул вдоль направления электрического поля

$$\mu(\mathbf{r}) = \iint \left(e^{-\beta \phi(\mathbf{r}', \tau)} - 1 \right) \rho_{mol}^q(\mathbf{r} - \mathbf{r}', \tau) \rho(\mathbf{r}') \times \frac{d\Omega_\tau}{4\pi} d^3 \mathbf{r}', \quad (40)$$

$\rho(\mathbf{r}) = n(\mathbf{r}) + \omega(\mathbf{r})$ — флуктуирующая плотность среды. Пренебрегая мелкомасштабной флуктуирующей частью $\omega(\mathbf{r})$, в приближении среднего поля мы можем написать

$$\mu(\mathbf{r}) = \iint \left(e^{-\beta \phi(\mathbf{r}', \tau)} - 1 \right) \rho_{mol}^q(\mathbf{r} - \mathbf{r}', \tau) n(\mathbf{r}') \times \frac{d\Omega_\tau}{4\pi} d^3 \mathbf{r}'. \quad (41)$$

Функционал свободной энергии системы запишется в виде

$$\mathcal{F}[n(\mathbf{r}), \phi_{eff}(\mathbf{r})] = \int d\mathbf{r} \left(\frac{a}{2} (\nabla n(\mathbf{r}))^2 + W(n) \right) + \frac{1}{2} \int_{v_{in}} d\mathbf{r} d\mathbf{r}' n(\mathbf{r}) \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') n(\mathbf{r}') + \lambda \int d\mathbf{r} (\nabla \phi_{eff}(\mathbf{r}))^2, \quad (42)$$

где λ — коэффициент, зависящий от выбора системы единиц, обычно полагаемый равным $1/(8\pi)$.

В соответствии с [37] равновесному распределению плотности и потенциала электрического поля отвечает минимум функционала при условии, что связь между плотностью и потенциалом в виде уравнения Пуассона сохраняется. Отсюда следует, что мы должны варьировать функционал следующего вида:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{F}}[n(\mathbf{r}), \phi_{eff}(\mathbf{r})] = & \int d\mathbf{r} \left(\frac{a}{2} (\nabla n(\mathbf{r}))^2 + W(n) \right) + \\ & + \frac{1}{2} \int d\mathbf{r} d\mathbf{r}' n(\mathbf{r}) \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') n(\mathbf{r}') + \\ & + \lambda \int d\mathbf{r} (\nabla \phi_{eff}(\mathbf{r}))^2 + \\ & + \int d\mathbf{r} \varphi(\mathbf{r}) \left(\Delta \phi_{eff}(\mathbf{r}) + \frac{4\pi}{\varepsilon_{sol}} \rho_{sol}^q(\mathbf{r}) + \mu(\mathbf{r}) \right), \end{aligned} \quad (43)$$

куда поле φ входит в виде множителя Лагранжа для ограничения, задаваемого уравнением Пуассона.

Минимизируя \tilde{F} по полям $\varphi(\mathbf{r})$, $\phi_{eff}(\mathbf{r})$, $n(\mathbf{r})$, приходим к системе самосогласованных уравнений, решение которых дает равновесное распределение полей и плотностей в нашей задаче.

До сих пор распределение плотности заряда в молекуле растворителя предполагалось произвольным. Проиллюстрируем применение изложенной выше теории для жидкости точечных диполей. В этом случае плотность ρ_{mol}^q заряда дается выражением

$$\begin{aligned} \rho_{mol}^q(\mathbf{r}) = e\delta\left(\mathbf{r} - \frac{\mathbf{1}}{2}\right) - e\delta\left(\mathbf{r} + \frac{\mathbf{1}}{2}\right) \approx \\ \approx -e\mathbf{1}\nabla\delta(\mathbf{r}) = -\mathbf{d}\nabla\delta(\mathbf{r}), \end{aligned} \quad (44)$$

где \mathbf{d} — дипольный момент молекулы. Тогда

$$\begin{aligned} \phi(\mathbf{r}, \mathbf{d}) = - \int d\mathbf{r}' \phi_{eff}(\mathbf{r}') \mathbf{d}\nabla_{\mathbf{r}'} \delta(\mathbf{r}' - \mathbf{r}) = \\ = \mathbf{d}\nabla\phi_{eff}(\mathbf{r}). \end{aligned} \quad (45)$$

Это уравнение вместе с линеаризованной формой (40) приводит к следующему выражению для плотности поляризованного заряда $\mu(\mathbf{r})$:

$$\begin{aligned} \mu(\mathbf{r}) = \int \int d\mathbf{r}' \frac{d\Omega_{\mathbf{d}}}{4\pi} \beta \mathbf{d}\nabla_{\mathbf{r}'} \phi_{eff}(\mathbf{r}') \mathbf{d}\nabla_{\mathbf{r}} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}') = \\ = \frac{d^2\beta}{3} \nabla \left(n(\mathbf{r}) \nabla \phi_{eff}(\mathbf{r}) \right). \end{aligned} \quad (46)$$

Подставляя последнее соотношение в функцию-

нал (43) и минимизируя, получим

$$\begin{aligned} \frac{\delta\tilde{\mathcal{F}}}{\delta n} = -a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W}{\delta n} + \int d\mathbf{r}' \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') n(\mathbf{r}') - \\ - \frac{d^2\beta}{3} \nabla\varphi(\mathbf{r}) \nabla\phi_{eff}(\mathbf{r}) = 0, \\ \frac{\delta\tilde{\mathcal{F}}}{\delta\phi_{eff}} = \frac{d^2\beta}{3} \nabla \left(n(\mathbf{r}) \nabla\varphi(\mathbf{r}) \right) - \\ - \lambda\Delta\phi_{eff} + \Delta\varphi(\mathbf{r}) = 0, \\ \frac{\delta\tilde{\mathcal{F}}}{\delta\varphi} = \Delta\phi_{eff} + \frac{4\pi}{\varepsilon} \rho_{sol}^q(\mathbf{r}) + \\ + \frac{d^2\beta}{3} \nabla \left(n(\mathbf{r}) \nabla\phi_{eff}(\mathbf{r}) \right) = 0. \end{aligned} \quad (47)$$

Данную систему уравнений следует дополнить физически обоснованными граничными условиями, например такими:

$$\begin{aligned} \frac{\partial\varphi(\mathbf{r})}{\partial\mathbf{r}} \rightarrow 0, \quad |\mathbf{r}| \rightarrow \infty; \\ \phi_{eff}(\mathbf{r}) \rightarrow 0, \quad |\mathbf{r}| \rightarrow \infty; \\ n(\mathbf{r}) \rightarrow \bar{n}, \quad |\mathbf{r}| \rightarrow \infty. \end{aligned} \quad (48)$$

Легко убедиться в том, что в пределе слабого электрического поля уравнения (47) переходят в стандартные уравнения для непрерывной среды с эффективной зависящей от плотности среды диэлектрической проницаемостью. Действительно, когда поле ϕ_{eff} достаточно мало, в силу второго уравнения системы (47)

$$\phi_{eff} \sim \varphi, \quad (49)$$

что означает

$$\nabla\varphi \nabla\phi_{eff} \sim \phi_{eff}^2. \quad (50)$$

Принимая во внимание соотношения (49), (50), можно заметить, что в первом порядке по полю ϕ_{eff} уравнения (47) расцепляются. В силу чего их можно переписать в виде:

$$\begin{aligned} -a\Delta n(\mathbf{r}) + \frac{\delta W}{\delta n} + \int d\mathbf{r}' \chi_{in}^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') n(\mathbf{r}') = 0, \\ \nabla \left(\varepsilon(n(\mathbf{r})) \nabla\varphi(\mathbf{r}) \right) + \frac{4\pi}{\varepsilon} \rho_{sol}^q(\mathbf{r}) = 0, \end{aligned} \quad (51)$$

где

$$\varepsilon(n(\mathbf{r})) \approx 1 + \frac{d^2\beta}{3} n(\mathbf{r}). \quad (52)$$

Замкнутая система уравнений (51)–(52) описывает электростатику в непрерывной среде с диэлектрической проницаемостью, пропорциональной плотности среды.

Следует отметить, что наша модель предполагает отсутствие корреляции между ориентационными степенями свободы молекул воды, удаленными от поверхности растворенного вещества, и молекулами, находящимися в непосредственной близости от нее. Только в этом случае возможно предварительное усреднение $\mu(\mathbf{r})$ в (41) по соответствующим положениям диполя. Наше предположение основано на заключениях, сделанных в работах [38, 39] на основе результатов численного моделирования: эффекты, связанные с переориентировкой молекул воды вблизи гидрофобной поверхности, играют второстепенную роль в термодинамике сольватации (см. подробности в статье [27]).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остановимся кратко на конкретных результатах работы.

1. Описанный в работе метод является хорошей основой для согласованного описания сольватационных эффектов для объектов с твердой поверхностью произвольной формы. Видно, что с помощью двухмасштабной флуктуационной непрерывной модели со свободными параметрами, настроенными в соответствии с результатами моделирования методом Монте-Карло по сольватации твердых сфер, удастся описать известные данные кавитационной части сольватационной энергии без дополнительной настройки параметров.

2. В рамках единого подхода удастся исследовать две различные задачи: а) вычисление свободной энергии сольватации объектов цилиндрической формы и б) вычисление свободной энергии двух сфер, разнесенных на некоторое расстояние. Анализ первой проблемы позволяет сделать вывод насчет глубины скин-слоя (т. е. длины, на которую проникают флуктуации внутрь растворенного вещества) — эта величина оказывается порядка $1.4\xi \text{ \AA}$, где ξ — характерный размер в задаче (расстояние до первого максимума корреляционной функции растворителя). Исследование второй проблемы позволяет сделать выводы о потенциале средней силы, действующей между двумя твердыми сферами в флуктуирующей среде.

3. Разработанный подход легко обобщается на случай наличия дисперсионной части взаимодей-

ствия растворенного вещества с растворителем, а также на случай заряженных молекул. Основные шаги, необходимые для соответствующих модификаций, описаны в настоящей работе.

Авторы выражают глубокую благодарность И. Ерухимовичу, И. Бодренко, Е. Ткаля, О. Хоружию, В. Зосимову, А. Дончеву, М. Субботину, М. Олеванову, В. Озрину, а также М. Левитту и К. Квину за плодотворные дискуссии и ценные замечания. Данная работа частично поддержана грантом ACI-NIM-2004-243 «Nouvelles interfaces des Mathématiques» (France).

ЛИТЕРАТУРА

1. P. George, C. W. Bock, and M. Trachtman, *J. Comp. Chem.* **3**, 283 (1982).
2. A. Gavezzotti, *Modelling Simul. Mater. Sci. Eng.* **10**, R1 (2002).
3. A. Finkelstein, L. Pereyaslavets, in press.
4. Y. Rosenfeld, *J. Chem. Phys.* **98**, 8126 (1993); Y. Rosenfeld and P. Tarazona, *Mol. Phys.* **95**, 141 (1998).
5. T. Ooi, Oobatake, G. Nemethy, and H. A. Sheraga, *PNAS (USA)* **84**, 3086 (1987).
6. G. Makhatadze and P. L. Privalov, *Adv. Protein Chem.* **47**, 307 (1995).
7. M. L. Connolly, *Science* **221**, 709 (1983)
8. T. Lazaridis and M. Karplus, *J. Mol. Biol.* **288**, 477 (1999).
9. Q. Du, D. Beglov, and B. Roux, *J. Phys. Chem. B* **104**, 796 (2000).
10. D. Chandler, *Phys. Rev. E* **48**, 2898 (1993).
11. K. Lum, D. Chandler, and J. D. Weeks, *J. Phys. Chem. B* **103**, 4570 (1999).
12. P. R. Wolde, S. X. Sun, and D. Chandler, *Phys. Rev. E* **65**, 011201 (2001).
13. D. M. Huang, Ph. L. Geissler, and D. Chandler, *J. Phys. Chem. B* **105**, 6704 (2001).
14. H. Reiss, H. L. Frisch, and J. L. Lebowitz, *J. Chem. Phys.* **31**, 369 (1959).
15. R. A. Pierotti, *Chem. Rev.* **76**, 717 (1976).
16. G. Hummer, S. Garde, A. Garcia, A. Pohorille, and L. Pratt, *PNAS (USA)* **93**, 8951 (1996).

17. Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц, *Механика, Теоретическая физика*, т. 1, Наука, Москва (1973).
18. D. M. Huang and D. Chandler, *J. Phys. Chem. B* **106**, 2047 (2002).
19. G. N. Sarkisov, *Sov. Phys. Uspekhi* **169**, 625 (1999).
20. A. K. Soper, *Chem. Phys.* **258**, 121 (2000).
21. J. K. Percus and G. J. Yevic, *Phys. Rev.* **110**, 1 (1957).
22. M. S. Wertheim, *Phys. Rev. Lett.* **10**, 321 (1963).
23. J. Throop and R. J. Bearman, *J. Chem. Phys.* **42**, 2408 (1964).
24. M. Irida, K. Nagayama, and F. Hirata, *Chem. Phys. Lett.* **207**, 430 (1993).
25. B. Lee, *Biopolymers* **24**, 813 (1985).
26. B. Widom, *Chem. Phys.* **86**, 869 (1982).
27. E. Gallicchio, M. M. Kubo, and R. M. Levy, *J. Phys. Chem.* **104**, 6271 (2000).
28. A. Ben-Naim and Y. Marcus, *J. Chem. Phys.* **81**, 2016 (1984).
29. K. A. Sharp, A. Nicholls, R. Friedman, and B. Honig, *Biochemistry* **30**, 9686 (1991).
30. A. A. C. C. Pais, A. Sousa, M. E. Eusébio, and J. S. Redinha, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **3**, 4001 (2001).
31. V. Ozrin, private communication
32. T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.* **17**, 490, 520, 553, 587, 616 (1996).
33. N. T. Southall and K. A. Dill, *Biophys. Chem.* **101–102**, 295 (2002).
34. S. Shimizu and H. S. Chan, *Proteins: Structure, Function and Genetics* **48**, 15 (2002).
35. Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц, *Статистическая физика*, часть 1, Теоретическая физика, т. 7, Наука, Москва (1964).
36. A. R. Khokhlov and K. A. Khachaturian, *Polymer* **23**, 1793 (1982).
37. Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц, *Электродинамика сплошных сред*, Теоретическая физика, т. 7, Наука, Москва (1982).
38. B. Madan and B. Lee, *Biophys. Chem.* **51**, 279 (1994).
39. S. Durell and A. Wallquist, *Biophys. J.* **71**, 1695 (1996).