

Учреждение Российской академии наук  
Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН)

**ТРУДЫ СЕМИНАРА  
ПО ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫМ  
ТЕХНОЛОГИЯМ  
В ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУКАХ**

**Вычислительная химия и биология  
Выпуск 3**

Под редакцией Р. Р. Назирова, Л. Н. Шура

Таруса 3–5 июня 2009 года

УНИВЕРСИТЕТ  
КНИЖНЫЙ ДОМ

Москва  
2010

УДК 004.94:[54+57](063)

ББК 24с51я431(2Рос)+27с51я431(2Рос)

Т78

Т78 **Труды Семинара по вычислительным технологиям в естественных науках.** Вып. 3. Вычислительная химия и биология / Под ред. Р. Р. Назирова, Л. Н. Шура.— М. : КДУ, 2010.— 118 с. : табл., ил., цв. ил.

ISBN 978-5-98227-745-9

Настоящий сборник основан на материалах докладов, представленных на очередном расширенном семинаре «Компьютерное моделирование актуальных задач», посвященном вычислительным технологиям в естественных науках, который проходил 3–5 июня 2009 г. в г. Таруса на базе гостиницы «Интеркосмос» Института космических исследований Российской академии наук. На первом семинаре из данной серии рассматривалось компьютерное моделирование актуальных задач физики и механики, его труды изданы в 2009 г. в выпуске 1 сборника (Труды Семинара по вычислительным технологиям в естественных науках. Вып. 1. Вычислительная физика / Под ред. Р. Р. Назирова. М.: КДУ, 2009. 288 с.). Второй выпуск посвящен обсуждению физических и медицинских аспектов исследования сложных нелинейных физических процессов в организме человека (Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: Физические подходы и клиническая практика. Вып. 2 / Под ред. Р. Р. Назирова. М.: КДУ, 2010. 206 с.). Третий выпуск посвящен компьютерному моделированию задач биологии и химии. В последние годы сформировалась область научной деятельности, которую ряд исследователей называет третьим столпом естествознания. Это третье направление получения знания, дополнительное к теории и эксперименту, основано на применении вычислительных (компьютерных) технологий как основного инструмента и развивается на стыке прикладных математических методов и области применения этих методов. Очевидно, что такое развитие требует специальных познаний из нескольких областей знания, и успех зависит от эффективности применения и математических методов, и методов специфической области исследования. Это определяет сложность формирования такого направления и требует повышенного внимания к его развитию.

**Materials of the Seminar on Computer Technologies in Science  
Issue 3. Computational Chemistry and Biology**

**Eds. R. R. Nazirov, L. N. Shchur. Tarusa, 3–5 June 2009**

This collection is based on submissions of papers presented at the regular extended seminar “Computer Simulation of the Actual Tasks” computing technologies in natural sciences, which was held from 3–5 June 2009, Tarusa based hotel Intercosmos Space Research Institute, Russian Academy of Sciences. At the first seminar in the series was seen computer simulation of actual problems of physics and mechanics, its works published in 2009 in Issue 1 (Proceedings of the Seminar on Computing Technology in Science. Iss. 1. Computational Physics / Ed. R. R. Nazirov. M.: KDU, 2009. 288 p.). The second issue devoted to discussing physical and medical aspects of complex nonlinear physical processes in the human body (Methods of Non-linear Analysis in Cardiology and Oncology: Physicist’s Approaches and Clinical Practice. Iss. 2 / Ed. R. R. Nazirov. M.: KDU, 2010. 206 p.). The third issue is devoted to computer modeling tasks in biology and chemistry. In recent years the area of scientific activities, which some researchers calls the third pillar. This third area knowledge, that is additional to the theory and experiment, based on the application of computing (computer) technology as a main tool and develops at the intersection of applied mathematical methods and the use of these methods. Obviously, this requires special knowledge from several areas of knowledge and success depends on the effectiveness of the application and mathematical methods and techniques for specific research areas. This determines the complexity of the formation of such directions and demands increased attention to his development.

УДК 004.94:[54+57](063)

ББК 24с51я431(2Рос)+27с51я431(2Рос)

Отдельные материалы и иллюстрации сборника даны в авторской редакции.

ISBN 978-5-98227-745-9

© ИКИ РАН, 2010

© Оформление. Обложка. Издательство «КДУ», 2010

## Предисловие

В последние годы сформировалась область научной деятельности, которую ряд исследователей называет третьим столпом естествознания. Это третье направление получения знания, дополнительное к теории и эксперименту, основано на применении вычислительных (компьютерных) технологий как основного инструмента. Его развитие происходит на стыке прикладных математических методов и той области знания, в которой эти методы применяются. Очевидно, что это требует специальных познаний из нескольких областей знания, и успех зависит от эффективности применения и математических методов, и методов специфической области исследования. Это определяет сложность формирования такого направления и требует повышенного внимания к его развитию.

Настоящий сборник основан на материалах докладов, представленных на расширенном семинаре «Компьютерное моделирование актуальных задач», который проходил 3–5 июня 2009 г. в г. Таруса на базе гостиницы «Интеркосмос» Института космических исследований Российской академии наук. Это очередной семинар из серии расширенных семинаров, посвященных вычислительным технологиям в естественных науках. На первом — «Методы численного моделирования актуальных задач» (11–13 февраля 2009 г.) — обсуждались вопросы компьютерного моделирования актуальных задач физики и механики, его труды изданы в выпуске 1 сборника [1]. Второй выпуск серии [2], в который включены материалы, представленные на выездном семинаре «Методы нелинейного анализа сложных систем и их применение в медицине» (8–10 мая 2009 г.), состоит из работ физиков и врачей, нацеленных на исследование электромагнитных явлений в организме человека. Тематика третьего семинара была посвящена компьютерному моделированию задач биологии и химии. Такое моделирование основано на сочетании знаний из таких наук, как прикладная математика, квантовая физика и химия. На семинар были приглашены активно работающие в данной области специалисты из различных центров России и их молодые сотрудники. Особенность расширенных семинаров состоит в том, что более половины его участников — молодые ученые, студенты и аспиранты.

Такой подход основан на нашем глубоком убеждении, что научное знание специалистов должно не только отражаться в их научных публикациях, но и передаваться молодому поколению. Именно это и составляет две основные цели фундаментальной науки — получение нового знания и его развитие посредством создания научного потомства.

Доклад Н. А. Аникина [3] был посвящен разработке метода моделирования биологических структур и использованию полуэмпирических гамильтонианов. В ряде случаев такой метод позволяет значительно, в тысячи раз, ускорить проведение моделирования. В ходе доклада обсуждались границы применимости такой методики. Проблеме моделирования взаимодействия молекул и белков были посвящены доклады В. Е. Раменского [4] и В. Б. Лужкова [5]. Развитие методов моделирования в таких задачах важно для конструирования лекарственных препаратов. Работы Лужкова выполнялись в сотрудничестве со скандинавскими коллегами и впечатляют своими результатами. Особо следует подчеркнуть результаты моделирования функционирования калиевого канала, одного из основных элементов клеточных мембран. В докладах А. А. Даринского [6] и С. Г. Фальковича [7] были представлены результаты моделирования интерполимерных комплексов и исследованы условия возникновения эффектов перезарядки растворимых комплексов, а также эффектов диспропорционирования геометрии комплексов. Доклад А. В. Невидимова [8] был посвящен сравнительному анализу влияния начальной геометрии на результаты молекулярно-динамического моделирования обратных мицелл. Построению и применению модели массопереноса в газожидкостной мембранной системе, предназначенной для разделения  $\text{CO}_2$ -содержащих газовых смесей типа биогаза и биоводорода, был посвящен доклад М. Г. Шалыгина [9]. В докладе А. В. Можаяева [10] была представлена трехмерная модель многостадийных процессов формирования пористых кластеров в кристаллической матрице. Л. Н. Щур [11] представил результаты исследования процессов роста случайных структур и на примере модели агрегирования с доминированием процессов диффузии частиц предложил классификацию асимптотических структур. В докладе П. Л. Шокина [12] приведены результаты моделирования процессов ионного распыления аморфных материалов. Применению современных технологий в медицине посвящен доклад А. В. Жучкова [13].

Успех семинара определил высокий уровень проведенных исследований по компьютерному моделированию.

[1] Труды семинара по вычислительным технологиям в естественных науках. Вып. 1. Вычислительная физика / Под ред. Р. Р. Назирова. М.: КДУ, 2009.

[2] Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии: Физические подходы и клиническая практика. Вып. 2 / Под ред. Р. Р. Назирова. М.: КДУ, 2010.

[3] Аникин Н. А., Менджкович А. С., Кузьминский М. Б., Андреев А. М., Бугаенко В. Л. Новый подход к параметризации полуэмпирических гамильтонианов с учетом химического окружения для быстрого моделирования больших био- и наноструктур.

- [4] *Раменский В. Е.* Моделирование взаимодействия малых молекул и белков в задачах конструирования лекарств.
- [5] *Лужков В. Б.* Молекулярное моделирование физиологически активных соединений.
- [6] *Даринский А. А., Фалькович С. Г., Неелов И. М.* Компьютерное моделирование сдвиговой деформации белковой суперспирали.
- [7] *Фалькович С. Г., Даринский А. А., Неелов И. М.* Анизотропия механических свойств суперспирали миозина. Компьютерное моделирование.
- [8] *Невидимов А. В., Разумов В. Ф.* Особенности применения метода молекулярной динамики для исследования строения обратных мицелл АОТ.
- [9] *Шалыгин М. Г., Тепляков В. В.* Теоретическое изучение разделительных характеристик газожидкостной мембранной системы для выделения  $\text{CO}_2$  из газовых смесей.
- [10] *Можяев А. В.* Компьютерное моделирование процессов формирования микрокластеров.
- [11] *Меньшутин А. Ю., Щур Л. Н.* Критические свойства роста двумерных фрактальных структур.
- [12] *Шокин П. Л.* Моделирование процессов ионного распыления аморфных материалов.
- [13] *Жучков А. В.* Особенности современного построения грид-сети на примере виртуальной организации «Цифровая маммография».

#### **Организаторы семинара**

*Назирова Р. Р.*, Учреждение Российской академии наук Институт космических исследований РАН (ИКИ РАН), Москва.

*Щур Л. Н.*, Институт теоретической физики им. Л. Д. Ландау РАН (ИТФ РАН), Москва.

## **НОВЫЙ ПОДХОД К ПАРАМЕТРИЗАЦИИ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИХ ГАМИЛЬТониАНОВ С УЧЕТОМ ХИМИЧЕСКОГО ОКРУЖЕНИЯ ДЛЯ БЫСТРОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ БОЛЬШИХ БИО- И НАНОСТРУКТУР**

**Н. А. Аникин, М. Б. Кузьминский, А. М. Андреев,  
В. Л. Бугаенко, А. С. Мендкович**

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Российской академии наук (ИОХ РАН), Москва*

В данной работе, посвященной массовому квантово-химическому моделированию больших (гигантских) молекулярных систем, мы стремились к сочетанию высокого быстродействия, повышения точности и дальнейших перспектив. Разработан и реализован новый метод, позволяющий кардинально (на порядки величин) ускорить массовые (тысячи комплексов) полуэмпирические квантово-химические расчёты реально больших (из тысяч атомов) докинг-комплексов протеин-лиганд. Этот метод существенно повышает точность квантово-химического описания межмолекулярных поверхностей потенциальной энергии при учете специфики валентного окружения атомов, что важно для докинг-комплексов и супрамолекулярных систем. Моделируется гамильтониан DFT (Density Functional Theory), перспективный по сочетанию точности, близкой к DFT, со скоростью наиболее быстрых реализаций полуэмпирических методов, и при улучшенной масштабируемости ССП (*англ.* self-consistent field (SCF) — самосогласованное поле) для гигантских нано- и нанобиоструктур. Для этого предложены новые подходы к решению научной задачи быстрых и точных массовых расчётов гигантских нано- и нанобиоструктур, включающие комплекс мер как по принципиальному повышению точности, так и по ускорению расчётов.

*Ключевые слова:* быстродействующие массовые крупномасштабные квантово-химические расчёты, большие молекулы, массовые расчёты докинг-комплексов, полуэмпирические расчёты, точность описания межмолекулярных взаимодействий, расчёты гигантских нано- и нанобиоструктур.

В данной работе, посвященной массовому квантово-химическому моделированию больших (гигантских) молекулярных систем, мы стремились к сочетанию высокого быстродействия (часть «А»), с повышением точности (часть «Б») и дальнейшими перспективами (часть «В»).

### **А. КРУПНОМАСШТАБНЫЕ БЫСТРЫЕ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИЕ РАСЧЁТЫ ДОКИНГ-КОМПЛЕКСОВ**

Как известно, биологическая активность коррелирует с расчётными оценками энергии взаимодействия протеин-лиганд, что может быть использовано

для прогнозирования активности, и, в частности, для актуальных задач создания лекарств.

Наиболее перспективным и универсальным средством оценки энергии взаимодействия протеин-лиганд, а также установления геометрической и электронной структуры докинг-комплекса представляется использование квантово-химических методов для докинга (*Raha, Merz, 2005*). Это позволяет учесть специфически квантовые эффекты, включая перенос заряда (особенно протеин-лиганд) и пи-делокализацию, а также поляризацию протеина и лиганда. Однако это ограничивается крайне высокими требованиями к вычислительным ресурсам при квантово-химических расчётах очень больших молекулярных систем (*Inaba et al., 2005*), где один одноточечный расчёт малого (790 атомов) протеина инсулина занял более суток на кластере SGI Altix3700, и поэтому неприемлемо для представляющих практический интерес массовых (тысячи комплексов) расчётов докинг-комплексов из нескольких тысяч атомов.

Ряд разработанных в последнее время неэмпирических квантово-химических методов, предназначенных для расчётов сверхбольших биомолекул (см. ресурс Интернета: <http://p150.chem.nyu.edu/>), при применении для задач массовых расчётов докинг-комплексов имеют свои серьезные недостатки. Повышение быстродействия в этих методах достигается благодаря разбиению молекулы на небольшие фрагменты (с «замыканием» разорванных валентных связей) и аддитивному учету взаимодействия этих фрагментов друг с другом. Однако этого быстродействия недостаточно для задач массового докинга: для расчёта только одного докинг-комплекса обычно требуется много (> 10) часов (*Zhang Da W. et al., 2004*). Кроме того, химически разумное разбиение докинг-комплексов на фрагменты в автоматическом режиме затруднено. Все это делает проблематичным массовые расчёты этими методами тысяч комплексов.

В более экономичных методах — Quantum Mechanical / Molecular Mechanical (QM/MM) (*Senn, Thiel, 2007*) с применением квантовой химии рассматривается только один относительно небольшой фрагмент молекулы, а остающаяся часть рассчитывается методами молекулярной механики. Это создает проблемы совместимости методов QM и MM в пределах одной молекулярной системы (*Titmus et al., 2002*) и осложняет массовое автоматическое выделение небольшого химически разумного фрагмента. Представляется целесообразным быстродействующее квантово-химическое моделирование докинг-комплексов «целиком».

Известны также современные специализированные квантово-химические методы и программы для расчёта сверхбольших биомолекул, не использующие приближение, основанное на разбиении молекул на фрагменты, и соответственно без разрывов молекулярной системы по валентным связям. Среди них укажем на быстродействующие полуэмпирические методы Conjugate Gradient Density Matrix Search (CG-DMS) (*Daniels, Scuseria, 1999*) и Divide and Conquer DivCon (*Vaart van der et al., 2000*), а также метод Self Consistent-Charge Density-Functional Tight-Binding (SCC-DFTB) (*Frauenheim et al., 2000; Kruger et al., 2005*). Но их быстродействие совершенно недостаточно для массового квантово-химического

докинга (так, расчёт одного докинг-комплекса требует много часов (*Vaart van der et al.*, 2000)).

Авторы настоящей работы предлагают новый метод квантово-химического расчёта, свободный от указанных ограничений. Метод использует специфику массового докинга: многократный расчёт комплексов одного и того же очень крупного (типично от 2 до 10 тысяч атомов) протеина с очень большим числом (тысячи молекул) разнообразных, сравнительно небольших (типично от 50 до 100 атомов) органических молекул-лигандов. При этом введение такой относительно небольшой органической молекулы-лиганда в полость протеина создает лишь относительно локальное, хотя и сильное, возмущение этого протеина.

В рамках предлагаемого подхода атомы протеина подразделяются на «активную» часть (атомы, близкие к хотя бы одному атому хотя бы одного лиганда; типичный размер ~100...200 атомов), и «замороженную» часть (атомы, удаленные от всех лигандов; типичный размер — тысячи атомов).

Соответственно этому атомные орбитали (АО) атомов протеина подразделяются на активные и замороженные. Аналогично, на активную и замороженную части, подразделяются локализованные молекулярные орбитали (МО) протеина и его матрица плотности (МП). Локализованные МО (и их число в активной и замороженной частях протеина) и МП определяются по разработанной нами оригинальной схеме.

При этом разделении (большой) протеин заменяется (небольшим) «псевдопротеином», явно включающим только его активную часть, аппроксимируя эффективным потенциалом вклад в фокиан от замороженной части с соответствующими МО. Это можно рассматривать и как расширение идеи псевдопотенциала атомов на всю гигантскую замороженную часть. Соответственно, мы заменяем расчёт докинг-комплекса — «псевдокомплексом» из псевдопротеина с лигандом, имеющим типичный размер всего 150...300 атомов.

Фокиан псевдокомплекса строится в базе активных АО: активные АО протеина плюс все АО лиганда. Для ускорения расчётов матрица вышеуказанного эффективного потенциала — вклад замороженной части протеина в фокиан — рассчитывается один раз и используется многократно.

Начальное приближение для процедуры самосогласования складывается из МО изолированных лиганда и протеина, что существенно эффективнее (уменьшает число итераций), чем традиционное приближение расширенного метода Хюккеля. Но главный фактор ускорения расчётов — многократное уменьшение размера базиса псевдокомплекса (до активных АО) по сравнению с полным базисом АО докинг-комплекса, тем более что время расчёта на лимитирующей стадии полуэмпирических расчётов диагонализации фокиана пропорционально кубу размера базиса.

Все это дает большой выигрыш в быстродействии при массовых расчётах тысяч докинг-комплексов одного протеина. Начальная апробация метода выполнена с использованием полуэмпирического гамильтониана AM1.

Апробация метода с использованием полуэмпирического гамильтониана AM1 была проведена на комплексах человеческого иммуноглобулина с иммун-



ным супрессором IMMUNOPHILIN FKBP-12 (FKB, 1663 атома) и фермента панкреатическая рибонуклеаза (1852 атома), а также белках меньшего размера. Лиганды (среди них, в частности, динуклеотиды оснований ДНК/РНК с дифосфатным фрагментом, а также моонуклеозиды) имели размер 30...144 атома. Структура белков взята из базы данных (БД) Protein Data Bank (*Berman et al.*, 2000). Структурные параметры лигандов докинг-комплексов были взяты из базы данных образцов PDBbind (*Wang et al.*, 2004).

Быстродействие нашего метода (и его программной реализации) сравнивалось (табл. 1) как со стандартной процедурой диагонализации на итерациях ССП, так и с оцененным быстродействием методов CG-DMS (*Daniels, Scusseria*, 1999) и DivCon (*Vaart van der et al.*, 2000), разработанных именно для быстрых полуэмпирических расчётов гигантских биомолекул.

**Таблица 1.** Результаты для комплексов протеинов FKB (1663 атома) и QHC (1852 атома)

| Протеин | Лиганд                        | Число атомов | Время расчёта (с)* | Ускорение по сравнению с другими методами |        |         |
|---------|-------------------------------|--------------|--------------------|---|--------|---------|
|         |                               |              |                    | стандартная диагонализация                | CG-DMS | DivCon  |
| FKB     | C51H79NO13<br>(5 конформеров) | 144          | 85...116           | 392...396                                 | 5...7  | 18...25 |
| FKB     | C10H16N2O4S2                  | 34           | 32                 | 972                                       | 14     | 51      |
| FKB     | C12H14N2O5Br2                 | 35           | 23                 | 914                                       | 13     | 48      |
| FKB     | C11H11N4OCl                   | 28           | 33                 | 1027                                      | 14     | 54      |
| QHC     | C19H27N7O20P4                 | 77           | 41                 | 1148                                      | 15     | 56      |
| QHC     | C19H29N8O19P4                 | 79           | 56                 | 1168                                      | 11     | 41      |
| QHC     | C19H29N8O20P4                 | 80           | 36                 | 1135                                      | 17     | 64      |
| QHC     | C20H29N7O20P4                 | 80           | 42                 | 1136                                      | 14     | 54      |
| QHC     | C20H29N7O21P4                 | 81           | 56                 | 1097                                      | 11     | 41      |
| QHC     | C23H23N3O9S                   | 59           | 11                 | 1512                                      | 21     | 78      |
| QHC     | C10H24P2S2                    | 38           | 11                 | 3541                                      | 48     | 184     |
| QHC     | C14H14N5O4Cl3                 | 40           | 12                 | 2365                                      | 32     | 123     |

\* Для процессора Athlon XP 3000+/2,2 ГГц.

Как видно из данных табл. 1, время расчётов по сравнению со стандартной диагонализацией сокращается, как правило, более чем в 300 раз, а по сравнению с CG-DMS предложенный метод выигрывает, как правило, от 5 до 30 раз, по сравнению с методом DivCon от 18 до 120. Видно, что выигрыш в быстродействии увеличивается с ростом размера протеина. Проведен также тестовый расчёт 1783 докинг-комплексов протеина FKB с различными лигандами при фиксированной геометрии лигандов в полости протеина. На ПК с процессором Athlon XP 2000+ весь поток заданий выполнен менее чем за неделю — за 159 ч (в среднем 5 мин на комплекс).

Точность предложенного нами приближения (по сравнению со стандартной диагонализацией фокиана AM1) была апробирована на 18 таких комплексах (табл. 2). Среднеквадратичная погрешность нашего быстродействующего метода невелика — менее 0,4 ккал/моль (0,0176 эВ), а соответствующий коэффициент линейной корреляции высок —  $R = 0,997$ .

**Таблица 2.** Погрешности описания энергии образования докинг-комплекса протеин-лиганд

| № п/п | Название лиганда / брутто-формула  | Погрешность (эВ)* |
|-------|--|-------------------|
| 1     | ethyl 2-methyl-1-phenyl-5-(phenylsulfonamido)-1H-indole-3-carboxylate  | -0,0118           |
| 2     | 4-bromo-2H-chromen-2-one   | -0,0019           |
| 3     | 3-amino-2-oxo-2H-chromen-4-ylbenzenesulfonate  | -0,0091           |
| 4     | 3-(2,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)propanamide  | -0,0102           |
| 5     | 2,2',2'',2'''-(4,4'-((2-chlorophenyl)methylene)bis(3-methyl-4,1-phenylene))bis(azanetriyl) tetraethanol                                    | -0,0345           |
| 6     | 5-((2E,4E)-5-(6-hydroxy-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)penta-2,4-dienylidene)-2-thioxo-dihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-dione | -0,0055           |
| 7     | 4-hydroxy-6-phenyl-6H-pyranol[3,2-c]quinoline-2,5-dione  | -0,0007           |
| 8     | C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> O  | -0,0104           |
| 9     | (1S,6S)-methyl6-(1H-indole-3-carbonyl)cyclohex-3-enecarboxylate  | -0,0027           |
| 10    | N-(2-(1-hydroxy-6-methyl-1,6-dihydropyridin-3-yl)ethyl)-N-methylacetamide  | -0,0743           |
| 11    | 5-ethyl-N-phenylpyridine-2-carbothioamide  | -0,0099           |
| 12    | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O  | -0,0056           |
| 13    | -methyl-N-(2-(6-methylpyridin-3-yl)ethyl)benzenamine   | -0,0092           |
| 14    | N-benzylpyridine-2-carbothioamide  | -0,0079           |
| 15    | C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>  | -0,0398           |
| 16    | (S)-N-(1-phenylethyl)pyridine-4-carbothioamide   | -0,0103           |
| 17    | (R)-N-(1-phenylethyl)picolinamide  | -0,0104           |
| 18    | N-benzylpicolinamide   | -0,0021           |

\* Погрешность — разность величин энергии, полученных при использовании стандартной процедуры диагонализации и вычисленных предлагаемым методом.

Проведена также оценка скорости оптимизации геометрии комплексов данным методом. Время оптимизации геометрии 55 лигандов докинг-комплексов составило около 76 ч на Athlon XP 2000+, а на 8 процессорах — в 8 раз меньше (менее 10 ч). Типичное понижение энергии при оптимизации геометрии составляло несколько килокалорий на моль.

Таким образом, предложенный метод хорошо воспроизводит результаты стандартной диагонализации, но кардинально (на несколько порядков) ускоряет

ет расчёты, обеспечивая реальную возможность проведения массовых (тысячи комплексов) квантово-химических расчётов гигантских (из тысяч атомов) докинг-комплексов, характерных для задач конструирования лекарств.

Предложенный метод может быть полезен также при рассмотрении комплексов (включая гетерогенно-каталитические) на поверхности твердого тела, в полости цеолита, для больших супрамолекулярных систем и др. Основные концепции метода после обобщения формул на неортогональный базис переносимы и на неэмпирические самосогласованные расчёты с гамильтонианами Хартри-Фока и DFT.

### Б. УЛУЧШЕНИЕ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ФРАГМЕНТОВ БИМОЛЕКУЛ

Современные полуэмпирические методы AM1, PM3 и более недавние RM1 (Rocha et al., 2006), PM5 (Stewart, 2004) и PM6 (Stewart, 2007) часто дают удовлетворительную точность в описании валентных взаимодействий. Но их точность явно не достаточна, и они нуждаются в существенном улучшении при описании межмолекулярных взаимодействий в биомолекулах (McNamara, Hillier, 2007), особенно — гидрофобных дисперсионных взаимодействий, играющих существенную роль в докинге. Так, например, потенциальные кривые для явно гидрофобного взаимодействия двух молекул метана у полуэмпирических методов AM1 и PM3 сильно отличаются от высокоточных неэмпирических расчётов, причем механическая добавка к ним дисперсионной компоненты стандартного леннард-джонсовского атом-атомного потенциала тоже не улучшает точность. Задача осложняется необходимостью описания межмолекулярных поверхностей потенциальной энергии (ППЭ, PES) ввиду огромного разнообразия геометрий межмолекулярных контактов в реальных гигантских биомолекулах (белки, докинг-комплексы и др.) и недостаточно хорошего описания лишь окрестности основного межмолекулярного минимума (например, методом PM3 для димера H<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>O, где хорошее описание лишь основного минимума сочеталось, однако, с плохим описанием свойств больших кластеров и жидкой воды, см. работу Monard et al., 2005).

Известны достаточно успешные попытки повышения точности полуэмпирического описания специализированных межмолекулярных взаимодействий добавлением межмолекулярного атом-атомного потенциала (методы типа PM3-PIF, PM3-MAIS и т. д. в той же работе Monard et al., 2005), откалиброванного для атомов со специфическим (часто — гидратным) окружением, в первую очередь — при описании кластеров воды (см. выше) и гидратов (Bernal-Uruchurtu, Ruiz-Lopez, 2000; Harb et al., 2004), как и аналогичное повышение в «полуэмпирическом» методе SCC-DFTB (Elstner et al., 2001) и в DFT (Sharma et al., 2008; Jurecka et al., 2007).

Однако, по нашему мнению, для полуэмпирического (на базе PM3 и т. д.) описания межмолекулярных ППЭ (а не только минимумом энергии, как,

например, в работе *McNamara, Hillier, 2007*) всевозможных биомолекулярных фрагментов с разнообразным окружением атомов недостаточно универсального межмолекулярного атом-атомного потенциала, а необходимо учитывать специфику окружения атомов, в согласии со специализацией параметров в работах (*Monard et al., 2005; Bernal-Uruchurtu, Ruiz-Lopez, 2000; Harb et al., 2004*). Например, атом Н в ОН дает существенно меньший, чем Н в С-Н, вклад в дисперсионные взаимодействия  $\sim 1/R^6$  — дальнедействующую электронную корреляцию, ввиду существенно меньшей электронной плотности на водороде и большей жесткости электронных оболочек связи О-Н (при большей активности неподеленных пар кислорода).

Поэтому нами разработан метод повышения точности межмолекулярных взаимодействий, явно учитывающий влияние валентного окружения «межмолекулярно» взаимодействующих атомов (особенно водорода) на их межмолекулярные контакты, в сочетании с ограниченностью «ассортимент»-валентных окружений, типичных для актуальных биомолекул — докинг-комплексов: для лигандов и особенно — для протеинов (состоящих из различных комбинаций однотипных аминокислот). Валентное окружение атомов описывается с помощью предложенных нами индексов атомов, содержащихся в нашей БД эталонной информации: координационный индекс (тип данного атома и число его атомов-соседей), первичный индекс (список типов атомов-соседей) и расширенный первичный индекс (список координационных индексов атомов-соседей). От этого валентного окружения зависят эмпирические параметры (см. ниже), калибруемые по высокоточным неэмпирическим расчётам (подробности — также см. ниже).

Для улучшения межмолекулярных взаимодействий введена энергетическая коррекция (поправка), равная сумме парных атом-атомных энергетических вкладов, зависящих только от типов межмолекулярно взаимодействующих атомов (включая их валентное окружение — см. выше) и от межатомного расстояния между ними. В каждый такой межмолекулярный энергетический вклад взаимодействия входят: линейная комбинация (с линейными коэффициентами — калибруемыми эмпирическими параметрами) экспонент (описывают короткодействующее отталкивание) и член  $\sim 1/R^6$  для описания (или коррекции) дальнедействующего притяжения дисперсионного взаимодействия (аналогично межмолекулярным коррекциям, использованным в вышеупомянутых работах: *Monard et al., 2005; Bernal-Uruchurtu et al., 2000; Harb et al., 2004*).

Параметры калибровались с помощью метода наименьших квадратов (МНК) по результатам 14 тыс. высокоточных расчётов эталонных межмолекулярных ППЭ для более 100 разнообразных типов пар (А...В) малых молекул-мономеров. Использовались мономеры, содержащие простые и кратные связи СН, СС, CN, СО, CF, CS, CCl, NH, OH, SH, моделирующие типичные валентные окружения в протеинах и лигандах.

Эталонные расчёты выполнены корреляционным методом MP2 в очень точном и дорогостоящем четырехэкспонентном базисе aug-cc-pVTZ.

Наши исследования показали, что уменьшение базиса заметно ухудшает точность описания межмолекулярных взаимодействий, его величина (до пяти-экспонентного aug-cc-pVQZ) и переход к более точным (но требующим гораздо больших компьютерных ресурсов) расчётам методом MP4 уже существенно слабее влияет на результаты.

В расчётах комплексов изменялось только взаимное расположение мономеров (А относительно В в комплексе А...В) при фиксированной (заранее оптимизированной) внутримолекулярной геометрии мономеров. При выборе геометрий взаимного расположения комплексов для точного определения параметров, отвечающих за описание отталкивания, обеспечивалось необходимое наличие в наборе точек ППЭ (геометрий), соответствующих относительно близкому расположению пар атомов из одного и другого мономера. По возможности задавались геометрии для всех пар атомов при нескольких различных направлениях (ориентациях) их сближения. Для эффективности анализа создавалась последовательность точек, в которых менялось избранное, химически важное, межъядерное расстояние при сохранении взаимной ориентации мономеров или, напротив, сохранялось расстояние, а менялся один из углов.

Для определения параметров притяжения необходимо было иметь конформации, в том числе и с достаточным удалением мономеров друг от друга, поэтому рассчитывались комплексы с удалением ближайших атомов мономеров друг от друга до 7 Å. Для проверки аддитивности взаимодействий рассматривались конфигурации, в которых мономеры контактировали не с одним, а с несколькими близко расположенными атомами второго мономера. Для получения более подробного представления ППЭ набор «точек для МНК» (т. е. набор тестовых комплексов) был дополнен геометриями, полученными случайным выбором расстояний и ориентаций мономеров.

На основании вычислительных экспериментов и исходя из соображений переносимости на большие докинг-комплексы, для МНК была построена необходимая система весов для различных димеров. Поскольку отличия энергий образования димеров из мономеров, полученных в эталонном расчёте и методом РМЗ, варьируются в очень широких пределах (в десятки и сотни раз), то при отсутствии хорошо подобранных весов вклад в МНК малых, но химически весьма важных энергий взаимодействия (отвечающих дальнедействующему притяжению мономеров) будет практически не заметен на фоне больших, но химически значительно менее важных энергий взаимодействия («самая неинтересная» область сильного отталкивания мономеров).

Для коррекции нами были введены весовые множители: малые в области короткодействующего отталкивания и большие — в области дальнедействующего притяжения.

Как уже указывалось, калибруемые параметры дисперсионных взаимодействий учитывают специфику атомного окружения для молекулярных фрагментов, типичных для белков и их докинг-комплексов с лигандами. Конкретная детализация окружения атомов при подборе параметров была проведена по

ходу предварительных проб. В частности, была выявлена необходимость учета влияния донорно-акцепторного пи-сопряжения в карбоксильной (-COOH) и амидной (-CONH-) группировках на параметры атомов сопряженного азота и атомов водорода (из NH и OH).

Для атомов H, C, N, O, F, S, Cl были подобраны эмпирические параметры межмолекулярного потенциала, корректирующего РМЗ, для 151 пары атомов (с учетом специфики окружения атомов), на основе 14 550 высокоточных эталонных расчётов межмолекулярных ППЭ димеров 75 типов из малых модельных молекул: CH<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>F, CH<sub>3</sub>Cl, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>O, HCOOH, HCONH<sub>2</sub>, HCN, H<sub>2</sub>CNH. Найдена средневзвешенная точность нашего метода 0,31 ккал/моль, а исходного полуэмпирического метода — РМЗ — 0,65 ккал/моль.

Для проверки переносимости этих подобранных параметров на другие (более сложные) структуры были проведены расчёт на 14 тыс. расчётов для 189 других типов димеров из относительно более крупных (и химически более реалистичных) мономеров: C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>=CH-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>FCl, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl, CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>C=CHOH, H<sub>3</sub>C-O-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CHO, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>SH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH, CH<sub>3</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>F, CH<sub>3</sub>Cl, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>O, HCOOH, HCONH<sub>2</sub>, HCN, H<sub>2</sub>CNH.

Здесь средневзвешенная точность нашего метода составляла 0,38 ккал/моль, а РМЗ — 0,71 ккал/моль.

Как и следовало ожидать, на этих более сложных структурах (не использованных при оптимизации параметров) точность немного ниже, в том числе и исходного метода РМЗ, но — лишь ненамного (на 0,06...0,07 ккал/моль), т. е. переносимость параметров вполне удовлетворительная.

Предложен метод для существенного уточнения межмолекулярных взаимодействий полуэмпирических методов (на примере РМЗ) добавлением эмпирических атом-атомных потенциалов, откалиброванных для воспроизведения (по МНК) результатов массовых (десятки тысяч структур) энергий межмолекулярных взаимодействий для участков межмолекулярных ППЭ, химически типичных для докинг-комплексов протеин-лиганд.

Учтена специфика докинг-комплексов: сильное влияние валентного окружения межмолекулярно взаимодействующих атомов (особенно водорода) на их межмолекулярные контакты, в сочетании с ограниченностью «ассортимент»-валентных окружений, типичных для докинг-комплексов.

Аналогично может быть улучшено квантово-химическое описание межмолекулярных взаимодействий в супрамолекулярных системах и адсорбционных комплексах на поверхности твердого тела, в цеолитах и т. д.

Полученные результаты позволили существенно (типично в два раза) повысить точность полуэмпирического описания целых межмолекулярных ППЭ, химически типичных для докинг-комплексов протеин-лиганд.

Предлагаемый метод может быть использован для существенного повышения точности описания межмолекулярных взаимодействий другими полуэмпирическими и неэмпирическими (DFT) методами.

## В. КРУПНОМАСШТАБНОЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРОЕНИЯ ГИГАНТСКИХ НАНО- И НАНОБИОСТРУКТУР

На современном этапе развития высоких технологий изучение и практическое применение молекул и сильно неоднородных полупроводниковых структур наноразмера стало крайне актуальным. Целенаправленный поиск сложных наноструктур, удовлетворяющих заданным критериям, чисто экспериментальным путем является трудоемким, длительным и очень дорогостоящим. Но его можно сильно ускорить, облегчить и удешевить с помощью предварительного компьютерного моделирования с отбором наиболее перспективных объектов для дальнейшего экспериментального исследования. Наиболее точно компьютерное моделирование таких объектов может быть осуществлено с применением методов квантовой химии. Решению этой научной задачи и посвящен предлагаемый проект.

Актуальную информацию о свойствах молекул, которые невозможно или слишком трудоемко получить в эксперименте, способны дать современные квантово-химические расчёты. Так, например, квантово-химические расчёты позволили, в согласии с экспериментом, описать поверхностные и оптические свойства наночастиц CdSe (*Frenzel et al.*, 2005; используются в квантовых наноточках), барьер Шоттки-контактов металл-полупроводниковая нанотрубка (*Xue et al.*, 2004), оптическую щель кремниевых наночастиц (*Williamson et al.*, 2002), изучить температурную зависимость строения углерод-кремниевых нанотрубок, зависимость эластичности углеродных нанотрубок от их строения и удаления электрона и т. д.

Однако такие расчёты осложнены тем, что наноструктуры имеют довольно крупные (для уровня молекулярных систем) размеры, нередко включают многие сотни и тысячи атомов и при этом имеют сложное электронное строение (объекты молекулярной электроники и сверхпроводящие соединения, неоднородные полупроводники наноразмеров, нанодетекторы и квантовые наноточки). Во многих случаях требуется учет специфических квантовых эффектов (квантовые ямы, квантовые контакты, спин-туннельные структуры, квазичастицы). Кроме того, расчёты могут использоваться для создания наноструктур с заданным электронным строением (задачи зонной инженерии и инженерии волновых функций).

Для корректного учета квантовых эффектов нужно применять квантовые же методы расчёта, которые способны дать ценную информацию о пространственном и электронном строении наноструктур. Такие методы особенно эффективны при массовых расчётах крупных наносистем. Так, в настоящее время разрабатываются новые приборы и устройства на основе квантовых наноструктур. Такого рода работы позволяют увеличить объем производства новой и усовершенствованной высокотехнологичной продукции, экспорта высокотехнологичных продуктов и, как следствие, количество новых рабочих мест для высококвалифицированных работников. При этом нанотехнологии все шире используются в различных областях (экология, микроэлектроника, медицина

и т. д.). Упомянем, например, сенсор на нанотрубках, позволяющий находить ионы тяжелых металлов в воде (Создан сверхточный сенсор на основе нанотрубок. 14.09.2006 [Электронный ресурс]. Режим доступа: www. URL: [http://rnd.snews.ru/tech/news/line/index\\_science.shtml?2006/09/14/223762](http://rnd.snews.ru/tech/news/line/index_science.shtml?2006/09/14/223762)), интегральные схемы, в основу всех токопроводящих элементов которых была положена нанотрубка (Нанотрубка, как единая основа интегральной схемы. 28.03.2006 [Электронный ресурс]. Режим доступа: www. URL: [http://www.fcenter.ru/online.shtml?hardnews/2006/03/28#material\\_id=17184](http://www.fcenter.ru/online.shtml?hardnews/2006/03/28#material_id=17184); это возможная основа будущих «молекулярных» ЭВМ), квантовые наноточки (*Свидиненко Ю.*, Квантовые точки помогают диагностировать рак. 20.09.2006 [Электронный ресурс]. Режим доступа: www. URL: <http://www.cbio.ru/modules/news/article.php?storyid=2249>), применяемые в медицине, на основе которых предполагается выпускать сверхчеткие цветные дисплеи, и т. д. Многие из вышеперечисленного основывается на упорядоченных каркасных углеродных структурах, которые являются частным случаем структур молекулярного уровня (так называемых фуллеренов или бакеболов, нанотрубок, углеродных торов и их сложных комбинаций).

Изучение этих структур представляет собой непростую задачу, требующую высокого уровня точности расчёта ввиду необходимости количественного учета специфических квантовых эффектов. Среди квантовых эффектов сложностью описания выделяется, в частности, пи-сопряжение атомов углеродного каркаса друг с другом, и их взаимодействие с часто «внедряемыми» в их полости компонентами: атомами и ионами металлов, детектируемыми биоактивными органическими молекулами и т. д. Так как пи-сопряжение имеет электронно-делокализованный характер со специфическим квантовым альтернированием волновой функции и зарядов по цепи сопряжения, характерное влияние «заместителя» (атома, иона или целой молекулы) может сложным образом проявиться на заметном от него расстоянии. Поэтому для эффективного описания пи-сопряжения необходим точный квантово-химический расчёт волновой функции.

В настоящее время имеются несколько классов методов расчёта строения молекул: молекулярная механика (ММ), неэмпирические методы типа DFT, полуэмпирические методы типа NDDO и т. д. Однако все они имеют свои существенные ограничения, не позволяющие сочетать достаточный уровень точности расчёта (с учетом квантовых эффектов) и небольшое время расчёта, дающее возможность проводить массовые крупномасштабные исследования достаточно крупных (сотни и тысячи атомов) наноразмерных структур.

Компьютерное моделирование с применением неэмпирических методов функционала плотности (DFT) применяется достаточно давно и успешно. Методика DFT (в расширенных базисах) хорошо описывает электронное и геометрическое строение различных молекул (в биомолекулах часто применяется также метод MP2), включая и наноструктуры (*Senyavin et al.*, 2004; *Зверев, Коваленко*, 2006). Методы этого класса являются на сегодняшний день наиболее точными. Однако для массовых (крупномасштабных) расчётов структур из многих сотен и тысяч атомов методы DFT не подходят, поскольку требуют



слишком больших объемов компьютерных ресурсов. Например, даже одноточечный (без оптимизации геометрии) DFT-расчёт относительно небольшого (1738 атомов) протеина цитохрома занял более месяца (*Sato et al.*, 2001).

Существенное ускорение расчётов негибридным (pure) DFT достигнуто в отечественной системе квантово-химических программ «ПРИРОДА-04» Дм. Лайкова (*Лайков, Устынюк*, 2005). Однако даже эти быстродействующие DFT-расчёты требуют более часа на двухпроцессорном кластере с процессорами IBM PowerPC 970 для одного шага оптимизации геометрии относительно небольшой системы из 336 атомов ( $C_{200}H_{136}$ ); вся оптимизация геометрии может занять сутки и более, а для более крупных молекул — несколько недель или месяцев. Это практически исключает массовые расчёты достаточно крупных (сотни и тысячи атомов) наноразмерных структур. Для сравнения можно сказать, что для такой же системы быстродействующая реализация полуэмпирических методов типа AM1 требует меньше минуты на один шаг оптимизации (*Anikin et al.*, 2002) или 10 мин для полной оптимизации геометрии, причем на обычной персональной ЭВМ потребительского класса.

Современные полуэмпирические квантово-химические методы (AM1, PM3 и т. д.) значительно быстрее DFT, но они не адекватны в описании деталей электронного строения наноструктур ввиду недостатков их квантово-химических основ (укажем, например, проблему описания дальнедействующей части кулоновского взаимодействия, отсутствие учета неортогональности атомных орбиталей). На достаточно широком спектре базовых величин (волновая функция, фокиан, матрица плотности, детали описания одноэлектронных уровней и т. д.) эти методы не согласуются с более точными методами класса DFT. Поэтому систематическая точность описания деталей электронного строения полуэмпирическими методами для нанообъектов часто не достаточна (*Zheng et al.*, 2005; *Thiel*, 2000; *Cummins et al.*, 2002), хотя для отдельных молекулярных структур (и классов структур) достигается достаточная точность описания.

Современные методы классической механики типа ММ (альтернативное название — Force Field, FF), которые применяются для расчёта наноструктур, имеют высокое быстродействие, но не позволяют получить электронную волновую функцию и, следовательно, не приемлемы для описания тонких деталей электронного строения, особенно — для пи-сопряжения в фуллеренах, нанотрубках и т. д.

Хорошо известны гибридные методы типа QM/MM, в которых наиболее важная часть молекулярной системы описывается более точно квантово-химическими методами, а для остальной части молекулы («окружения») применяется классическое ММ-описание. Такие методы плохо применимы для описания строения электронно-сопряженных наночастиц целиком, например, дефектных полупроводников, фуллеренов, нанотрубок и проводящих/сверхпроводящих контактов, с их делокализованным электронным строением. Это обуславливается проблемами правильного описания большой молекулярной системы на границе ее QM («квантовой») и ММ («классической») частей. Здесь возникают серьезные неточности, например, из-за прерывания цепи пи-сопряжения

ввиду отсутствия волновой функции в ММ-части молекулы. Поэтому получают скачкообразные переходы при описании свойств молекулы, что не способствует повышению точности (*Titmus et al.*, 2002). Это же их отличие от «внутреннего устройства» (фокиан, матрица плотности и т. д.) DFT серьезно затрудняет эффективное использование методов типа QM(полуэмпирика)/QM(DFT) ввиду рассогласованности методов по разные стороны «границы раздела».

В последние годы был развит перспективный квантово-химический метод SCC-DFTB, в котором моделируется DFT-фокиан и явно учитывается неортогональность АО. Первоначально метод SCC-DFTB применялся для описания электронного строения полупроводников (и других моделей твердых тел) и биомолекул (см. основополагающие работы *Frauenheim et al.*, 2000; *Elstner*, 2006). Позднее он был использован и для быстрых расчётов крупных молекул — например, кластеров железа (*Kohler et al.*, 2006). Этот метод многократно применялся для описания фуллеренов, нанотрубок, молекулярных проводов и т. д. (*Xue et al.*, 2004; *Peralta-Inga et al.*, 2003), для быстрых расчётов умеренно крупных молекул (100...400 атомов) (*Zhang*, 2005), для изучения контактных барьеров металл-углеродная полупроводниковая нанотрубка (*Xue et al.*, 2003), электродной волновой функции и молекулярных проводов (*Tagami et al.*, 2003), для описания квазичастичных энергий в больших молекулах на основе функции Грина (*Niehaus et al.*, 2005), для расчёта цепей атомов серебра на поверхности кремния (*Mazzone*, 2006).

Метод SCC-DFTB систематически точнее полуэмпирических методов AM1 и PM3 (*Zheng et al.*, 2005) и нередко эффективнее для качественного описания наноструктур, но его бывает недостаточно для систематического количественного описания — его точности недостаточно для полноценной замены существенно более точных (но и на 2–3 порядка более медленных) методов класса DFT. Так, были обнаружены очень значительные ошибки (в несколько электрон-вольт) в описании относительной стабильности изомеров малых фуллеренов (*Zheng et al.*, 2005; *Zheng et al.*, 2004). Неточность используемых в SCC-DFTB приближений нередко приводит к большим погрешностям — например, погрешность теплоты тринадцати реакций гидрогенизации достигает 12 ккал/моль (*Frauenheim et al.*, 2000), поэтому точность метода SCC-DFTB зачастую бывает не достаточна, поскольку он лишь очень упрощенно и недостаточно точно моделирует «внутреннюю структуру» неэмпирического DFT.

В настоящее время наиболее часто для высокоуровневых расчётов наноструктур применяются различные методы DFT (например, в программных комплексах GAUSSIAN, GAMESS и «ПРИРОДА») и метод SCC-DFTB. Причем последний наиболее эффективен по сочетанию быстродействия и точности. Но вышеуказанные недостатки этих методов не дают утвердиться какому-то одному из них для массовых количественных расчётов наноразмерных молекулярных структур.

В связи со всем вышесказанным можно сделать вывод, что построение методов и программ нового поколения, которые сочетали бы точность, близкую к

DFT, со скоростью SCC-DFTB (используемого ниже для сравнения) при улучшенной масштабируемости ССП, позволило бы выйти на качественно новый уровень развития нанотехнологий. Это является сложной, но осуществимой задачей. Поэтому мы предлагаем новые подходы к решению научной задачи быстроедействующих массовых расчётов гигантских наноструктур. Для ее решения можно наметить некоторые пути повышения точности и быстродействия.

Для кардинального повышения точности намечено:

- учесть тонкие детали кулоновского взаимодействия и зависимости кулоновского оператора от матрицы плотности при моделировании гамильтониана DFT;
- реализовать эффективную аппроксимацию зависимости обменно-корреляционного оператора DFT от матрицы плотности;
- принципиально повысить уровень учета физически различных членов в сочетании с детальной параметризацией, основанной на массовой статистической обработке детальной информации о фокиане DFT на типичных классах наноструктур;
- осуществить адаптацию и специализацию методов и их параметризаций к заданным типам наноструктур.

Для достижения высокого быстродействия расчётов больших и гигантских систем предполагается предпринять дополнительный комплекс мер:

- заменить классическую диагонализацию гамильтониана DFT на программы, реализующие специальные быстродействующие методы с прямой оптимизацией МО и матрицы плотности, при использовании технологии разреженных матриц, адаптированной для химических задач;
- для экономичного описания ресурсоемкого дальнего кулоновского взаимодействия в больших молекулах необходимо использовать адаптированный для конкретной химической задачи метод Fast Multipole Method (FMM);
- для экономичного описания ближнего кулоновского взаимодействия и обменно-корреляционных членов необходимо использовать разложение двухатомных дифференциальных перекрытий по «вспомогательному» базису с учетом химической специфики.

В сочетании с экономичной аппроксимацией обменно-корреляционного потенциала — FMM и быстрой прямой оптимизацией МО или матрицы плотности это позволит достичь высокого быстродействия и линейной масштабируемости компьютерных ресурсов в расчётах больших и сверхбольших наноструктур.

Резюмируя, можно сказать, что разрабатываемые методы должны быть принципиально точнее, чем SCC-DFTB (приближаясь к эталонному неэмпирическому DFT), ввиду принципиально более точного описания гамильтониана DFT, особенно кулоновских и обменно-корреляционных членов. При этом разрабатываемый метод должен иметь большее, чем у SCC-DFTB, быстродействие вследствие применения методов самосогласования взамен обычного

ССП и использования специфики заданных наносистем, включая улучшенное начальное приближение, специализированный (для химических задач) ФММ для быстрого расчёта дальнего кулоновского взаимодействия, приемы для быстрого и точного моделирования DFT-расчётов в расширенном базисе.

### Литература

- Зверев В. В., Коваленко В. И.* (2006) Анализ структуры фуллера C<sub>70</sub> квантово-химическими методами // Журн. физ. химии. 2006. Т. 80. № 1. С. 110–116.
- Лайков Д. Н., Устынюк Ю. А.* (2005) Система квантово-химических программ «ПРИРОДА-04». Новые возможности исследования молекулярных систем с применением параллельных вычислений // Изв. Академии наук. Сер. хим. 2005. № 3. С. 804–810.
- Anikin N., Bugaenko V., Bobrikov V., Andreyev A., Anisimov V.* (2002) New Semiempirical Method for Fast and Accurate Protein Modeling // Proc. 224<sup>th</sup> ACS National Meeting. Boston. Aug. 18–22, 2002.
- Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T. N., Weissig H., Shindyalov I. N., Bourne P. E.* (2000) The Protein Data Bank // Nucleic Acids Research. 2000. V. 28. P. 235.
- Bernal-Uruchurtu M. I., Ruiz-Lopez M. F.* (2000) Basic Ideas for the Correction of Semiempirical Methods Describing H-bonded Systems // Chemical Physics Letters. 2000. V. 330. P. 118–124.
- Cummins P. L.* et al. (2002) Comparison of Semiempirical and ab Initio QM Decomposition Analyses for the Interaction Energy Between Molecules // Chemical Physics Letters. 2002. V. 352. P. 245–251.
- Daniels A., Scuseria G.* (1999) What is the Best Alternative to the Hamiltonian Diagonalization in Large Scale Semiempirical Calculations? // J. Chemical Physics. 1999. V. 110. N. 3. P. 1321–1328.
- Elstner M., Hobza P., Frauenheim T., Suhai S., Kaxiras E.* (2001) Hydrogen Bonding and Stacking Interactions of Nucleic Acid Base Pairs: a Density-Functional-Theory Based Treatment // J. Chemical Physics. 2001. V. 114. N. 12. P. 5149–5155.
- Elstner M.* (2006) DFT and Approximate SCC-DFTB Methods Applied to Biological Systems: Successes and Problems: Abstr. // American Chemical Soc. 2006. V. 231. P. 300–301.
- Frauenheim T., Seifert G., Elstner M., Hajnal Z., Jungnickel G., Porezag D., Suhai S., Scholz R.* (2000) A Self-Consistent Charge Density-Functional Based Tight-Binding Method for Predictive Material Simulations in Physics, Chemistry and Biology // Physica Status Solidi B 2000. V. 217. P. 41–62.
- Frenzel J.* et al. (2005) The Effects of Organisation, Embedding and Surfactants on the Properties of Cadmium Chalcogenide (CdS, CdSe and CdS/CdSe) Semiconductor Nanoparticles // European J. Inorganic Chemistry. 2005. V. 18. P. 3585–3596.
- Harb W., Bernal-Uruchurtu M. I., Ruiz-Lopez M. F.* (2004) An Improved Semiempirical Method for Hydrated Systems // Theoretical Chemistry Accounts. 2004. V. 112. P. 204–216.
- Inaba T., Tahara S., Nisikawa N., Kashiwagi H., Sato F.* (2005) All-Electron Density Functional Calculation on Insulin with Quasi-Canonical Localized Orbital // J. Computational Chemistry. 2005. V. 26. N. 10. P. 987–993.
- Jurecka P., Cerny J., Hobza P., Salahub D. R.* (2007) Density Functional Theory Augmented with an Empirical Dispersion Term. Interaction Energies and Geometries of 80 non-covalent Complexes Compared with ab Initio Quantum Mechanics Calculations // J. Computational Chemistry. 2007. V. 28. N. 2. P. 555–569.

- Kohler C.* et al. (2006) Magnetism and the Potential Energy Hypersurfaces of Fe-53 to Fe-57 // *Computational Materials Science*. 2006. V. 35. N. 3. P. 297–301.
- Kruger T., Elstner M., Schifffels P., Frauenheim T.* (2005) Validation of the Density-Functional Based Tight-Binding Approximation Method for the Calculation of Reaction Energies and Other Data // *J. Chemical Physics*. 2005. V. 122. N. 11. P. 114110.
- McNamara J. P., Hillier I. H.* (2007) Semi-Empirical Molecular Orbital Methods Including Dispersion Corrections for the Accurate Prediction of the Full Range of Intermolecular Interactions in Biomolecules // *Physical Chemistry Chemical Physics (PCCP)*. 2007. V. 9. N. 19. P. 2362–2370.
- Mazzone A. M.* (2006) Ag Chains Deposited onto Silicon Steps Studied by Tight-Binding // *Computational Materials Science*. 2006. V. 35. N. 1. P. 27–34.
- Monard G., Bernal-Uruchurtu M. I., Vaart A. van der, Merz K. M., Ruiz-Lopez M. F.* (2005) Simulation of Liquid Water Using Semiempirical Hamiltonians and the Divide and Conquer Approach // *J. Physical Chemistry A*. 2005. V. 109. P. 3425–3432.
- Niehaus T. A., Frauenheim T.* et al. (2005) Quasiparticle Energies for Large Molecules: A Tight-Binding-Based Green's-Function Approach // *Physical Rev. A*. 2005. V. 71. N. 2. P. 022508.
- Peralta-Inga Z., Boyd S.* et al. (2003) Density Functional Tight-Binding Studies of Carbon Nanotube Structures // *Structural Chemistry*. 2003. V. 14. N. 5. P. 431–443.
- Raha K., Merz K. M.* (2005) Large-Scale Validation of a Quantum Mechanics Based Scoring Function: Predicting the Binding Affinity and the Binding Mode of a Diverse Set of Protein Ligand Complexes // *J. Medicinal Chemistry*. 2005. V. 48. N. 14. P. 4558–4575.
- Rocha G. B., Freire R. O., Simas A. M., Stewart J. J. P.* (2006) RM1: A Reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I // *J. Computational Chemistry*. 2006. V. 27. N. 10. P. 1101–1111.
- Sato F.* et al. (2001) Calculation of All-Electron Wavefunction of Hemoprotein Cytochrome C by Density Functional Theory // *Chemical Physics Letters*. 2001. V. 341. P. 645–651.
- Senn H. M., Thiel W.* (2007) QM/MM Studies of Enzymes // *Current Opinion in Chemical Biology* 2007. V. 11. N. 2. P. 182–187.
- Senyavin V. M., Popov A. A., Granovsky A. A., Davydov V. A., Agafonov V. N.* (2004) Ab Initio and DFT-Based Assignment of the Vibrational Spectra of Polymerized Fullerenes // *Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures*. 2004. V. 12. N. 1–2. P. 253–258.
- Sharma R., McNamara J. P., Raju R. K., Vincent M. A., Hillier I. H., Morgado C. A.* (2008) The Interaction of Carbohydrates and Amino Acids with Aromatic Systems Studied by Density Functional and Semi-Empirical Molecular Orbital Calculations with Dispersion Corrections // *Physical Chemistry Chemical Physics (PCCP)*. 2008. V. 10. N. 19. P. 2767–2774.
- Stewart J. J. P.* (2004) Comparison of the Accuracy of Semiempirical and Some DFT Methods for Predicting Heats of Formation // *J. Molecular Modeling*. 2004. V. 10. N. 1. P. 6–12.
- Stewart J. J. P.* (2007) Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements // *J. Molecular Model*. 2007. V. 13. P. 1173–1213.
- Tagami K.* et al. (2003) Electronic Transport Properties of Free-Base Tape-Porphyrin Molecular Wires Studied by Self-Consistent Tight-Binding Calculations // *Physical Rev. B*. 2003. V. 67. N. 24. P. 245324.
- Thiel W.* (2000) Semiempirical Methods // *Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry: Proc. 2nd ed.* / J. Grotendorst (Ed.). John von Neumann Institute for Computing, Julich. NIC Series. 2000. V. 3. ISBN 3-00-005834-6. P. 261–283.

- Titmus S. J., Cummings P. L., Rendell A. P., Bliznyuk A. A., Gready J. E.* (2002) Comparison of Linear-Scaling Semiempirical Methods and Combined Quantum Mechanical: Molecular Mechanical Methods for Enzymic Reactions. II. An Energy Decomposition Analysis // *J. Computational Chemistry*. 2002. V. 23. P. 1314–1322.
- Vaart A. van der, Suarez D., Merz K. M.* (2000) Critical Assessment of the Performance of the Semiempirical Divide and Conquer Method for Single Point Calculations and Geometry Optimizations of Large Chemical Systems // *J. Chemical Physics*. 2000. V. 113. P. 10512–10523.
- Wang R., Fang X., Lu Y., Wang S.* (2004) // *J. Medicinal Chemistry*. 2004. V. 47. P. 2977.
- Williamson A. J.* et al. (2002) Lawrence Livermore Laboratory «Quantum Monte Carlo Calculations of Nanostructure Optical Gaps: Application to Silicon Quantum Dots» // *Physical Rev. Letters*. 2002. V. 89. N. 19. P. 196803/1–196803/4.
- Xue Y. Q., Ratner M. A.* (2003) Schottky Barriers at Metal-Finite Semiconducting Carbon Nanotube Interfaces // *Applied Physics Letters*. 2003. V. 83. N. 12. P. 2429–2431.
- Xue Y. Q.* et al. (2004) Scaling Analysis of Schottky Barriers at Metal-Embedded Semiconducting Carbon Nanotube Interfaces // *Physical Rev. B*. 2004. V. 69. N. 16. P. 161402.
- Zhang Da W., Xiang Yun, Gao Ai M., Zhang John Z. H.* (2004) Quantum Mechanical Map for Protein-Ligand Binding with Application to b-Trypsinbenzamidine Complex // *J. Chem. Phys.* 2004. V. 120. N. 3. P. 1145–1148.
- Zhang R. Q.* (2005) Investigation of Possible Structures of Silicon Nanotubes Via Density-Functional Tight-Binding // *J. Physical Chemistry B*. 2005. V. 109. N. 18. P. 8605–8612.
- Zheng G. S., Irlle S., Elstner M., Morokuma K.* (2004) Quantum Chemical Molecular Dynamics Model Study of Fullerene Formation from Open-Ended Carbon Nanotubes // *J. Physical Chemistry A*. 2004. V. 108. N. 15. P. 3182–3194.
- Zheng G. S., Irlle S., Morokuma K.* (2005) Performance of the DFTB Method in Comparison to DFT and Semiempirical Methods for Geometries and Energies of C-20-C-86 Fullerene Isomers // *Chemical Physics Letters*. 2005. V. 412. N. 1–3. P. 210–216.

**NEW APPROACH TO PARAMETRIZATION OF SEMI-EMPIRICAL HAMILTONIANS TAKING INTO ACCOUNT CHEMICAL SURROUNDINGS FOR THE RAPID DESIGN OF LARGE BIO- AND NANOSTRUCTURES**

**N. A. Anikin, M. B. Kuzminsky, A. M. Andreev, V. L. Bugaenko, A. S. Mendkovich**

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry ZIOC RAS, Moscow*

In this job, devoted to mass quantum-chemical design of the large (giant) molecular systems, we aspired to combination of high fast-acting, with the increase of accuracy, and further prospects. We develop and realize new method, allowing cardinal (on the orders of sizes) to accelerate mass (thousands of complexes) semiempirical quantum-chemical calculations of really large (from thousands of atoms) protein-ligand docking-complexes. We develop and realize new method of substantial improvement of exactness of quantum-chemical description of intermolecular potential energy surfaces at the account of specific of valency surroundings of atoms, that is important for docking-complexes and supra-molecular systems. A new quantum-chemical method is proposed. It models DFT Hamiltonian. It is perspective on combination of exactness near to DFT at a speed of the most rapid realization

of semi-empirical methods, and at improved scalability of SCF for giant nano- and nanobiostructures. New approaches are proposed for solving scientific task of rapid and accurate mass calculations of giant nano- and nanobiostructures. They includes the complex of measures both on the of principle increase of exactness and on the acceleration of calculations.

*Keywords:* fast mass large quantum-chemical calculations, large molecules, mass calculations of docking-complexes, semi-empirical calculations, exactness of description of intermolecular interaction, calculations of giant nano- and nanobiostructures.

---

**Anikin Nikolay Alekseevich** — Scientific Worker, Ph.D., e-mail: nikan@swf.chem.ac.ru.

## **МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И РАСЧЁТЫ СВОБОДНЫХ ЭНЕРГИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**В. Б. Лужков**

*Институт проблем химической физики РАН  
(ИПХФ РАН), Москва*

В работе рассмотрены вычислительные методы исследования строения и энергетики микроскопических моделей биохимических систем. Освещены существующие подходы к расчёту разностей свободных энергий состояний системы и, в частности, рассмотрены методы расчёта констант связывания физиологически активных соединений с биомакромолекулами. Приведены примеры расчётов свободных энергий для мутаций тестовых объектов в растворе и в комплексе с мембранным калиевым каналом.

*Ключевые слова:* физиологически активные соединения, свободная энергия, константы связывания, биомакромолекулы, мутации, мембранный калиевый канал.

Вычислительная химия и молекулярное моделирование широко используются в исследованиях механизмов биохимических процессов и, в частности, реакционной способности биологически активных соединений. В целом, молекулярное моделирование представляет очень широкую область исследований. В настоящей работе освещено одно из важных направлений молекулярного моделирования, включающее изучение микроскопических моделей биохимических систем. Расчёты статистических ансамблей таких моделей дают достоверные оценки макроскопических термодинамических характеристик моделируемых объектов, и в том числе такого фундаментального параметра как свободная энергия, определяющая направленность химических процессов в системе.

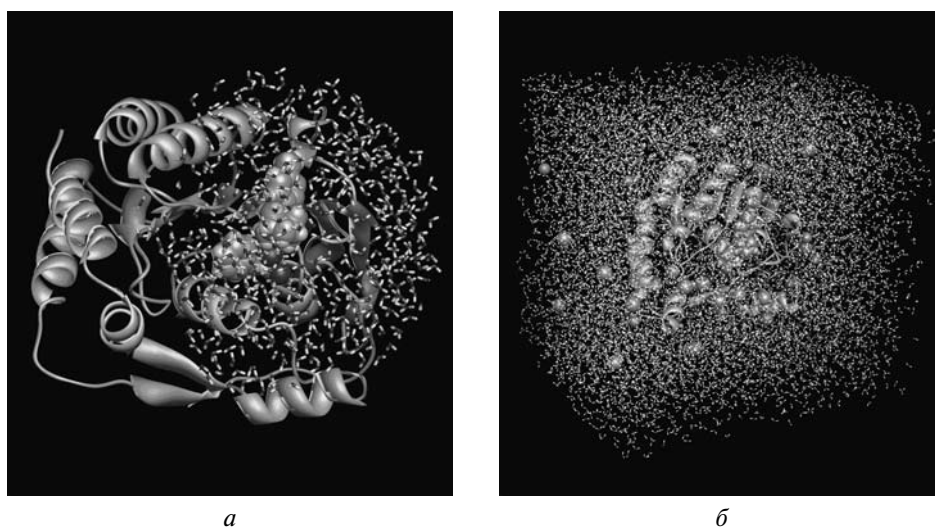
### **РАСЧЁТЫ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ**

Комплекс методов для изучения биохимических систем включает методы построения модельной системы в целом, гомологических моделей белковых структур, если таковые не известны, методы молекулярной динамики, докинга, статистической механики. Микроскопические модели включают в общем случае молекулы белка и лекарственного препарата, противоионы, окружающие молекулы воды и биологической мембраны, если таковая имеется. Результаты расчёта структуры или реакционной способности изолированного белка (в га-



зовой фазе) в большинстве случаев не имеют физического смысла, поскольку в белке присутствует множество заряженных групп, априори предполагающих присутствие водной среды и противоионов. Подобные черты структуры белка связаны с тем, что биомолекулы изначально возникли для работы в конденсированной полярной среде, а не в газовой фазе. Поэтому модели биомолекул рассматривают с учетом их микроскопического окружения, включая воду. Использование систем конечного размера в этом случае компенсируется выбором граничных условий. Учет среды в наиболее полном виде можно провести, рассматривая водную ячейку с белком и окружающими ионами, образующую бесконечную периодическую трехмерную сетку. Для мембранных белков полные модели с необходимостью включают биологическую мембрану. Периодические модели бывают трудны для расчётов из-за слишком большого количества атомов. Поэтому используют также сферические модели, в которых часто включают лишь фрагмент сольватированного белка. Последний подход во многих случаях дает даже лучшие результаты по сравнению с более громоздкой моделью прямоугольной ячейки. Например, в периодической модели имеются не до конца решенные методические трудности по расчёту электростатических взаимодействий. На рис. 1 проиллюстрированы типы микроскопических моделей белковых структур.

Для расчёта потенциальных энергий микроскопических моделей используют метод силового поля, включающий аналитические потенциалы внутри- и межмолекулярных взаимодействий (Дашевский, 1982; Leach, 2001). Несмотря на то, что некоторые из этих потенциалов применяли для описания взаимодействий молекул уже в начале XX в., основное развитие метод силового поля



**Рис. 1.** Микроскопические модели комплекса белка с ингибитором в водно-ионном окружении: *а* — сферические граничные условия; *б* — модель периодической прямоугольной ячейки

получил после того, как стала понятна квантово-механическая картина строения молекул. При этом оказалось, что во многих случаях удается получить достаточно хорошее описание молекулярных свойств, используя классические представления о движении атомов в молекуле как о системе упругих шаров, соединенных эластичными связями. Полная энергия всех молекул складывается из суммы энергий внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий.

Аналитические молекулярно-механические потенциалы, несмотря на их примитивизм с точки зрения квантовой механики, работают неожиданно хорошо для описания структуры и свойств стабильных химических структур. Использование подобного описания в значительной мере опирается на предположение о переносимости потенциалов между молекулами разной структуры. В мире существует ограниченное число научных лабораторий, которые разработали и поддерживают согласованные наборы потенциалов для белков и нуклеиновых кислот. При этом наборы параметров постоянно обновляются с получением новых данных и улучшением процедур калибровки. Аналитическое представление формул обуславливает их высокую вычислительную эффективность по сравнению с квантово-механическими подходами.

Для моделирования динамического поведения микросистем в компьютерном моделировании используют метод молекулярной динамики. В основе этого метода лежит расчёт классических траекторий движения макромолекулы. Уравнения движения атомов получают численными методами с использованием потенциалов силового поля и учетом граничных условий модельной системы. Для анализа результатов рассчитывают средние от интересующих величин, в некоторых случаях может представлять интерес расчёт корреляционных и автокорреляционных соотношений.

Молекулярно-динамические расчёты позволяют получить информацию о флуктуациях и конформационных изменениях биомолекул. Общая картина движения атомов и групп атомов в белковой молекуле может иметь весьма нетривиальный характер, прежде всего благодаря наличию очень разных колебательных мод (*McCammon, Harvey, 1987*). Периоды колебаний белковых атомов могут находиться в диапазоне от нескольких пикосекунд до сотен наносекунд, т. е. в диапазоне значений  $\sim 10^5$ . При этом амплитуды колебаний могут составлять от 0,01 до 100 нм. К задачам, традиционно решаемым методом молекулярной динамики, относят изучение стабильности и самосборки белков, процессов ионного транспорта через биологические мембраны, докинг лигандов в места связывания. Однако очень существенным является то, что молекулярная динамика позволяет подключать методы статистической физики для расчётов реакционной способности системы.

## СТАТИСТИЧЕСКАЯ МЕХАНИКА И РАСЧЁТ СВОБОДНЫХ ЭНЕРГИЙ

Расчёт распределения энергии в конфигурационном пространстве системы, например из траектории молекулярной динамики, позволяет непосредственно

получить средние значения функций состояния. В статистической механике биополимеров в водном растворе используют статистическое распределение Больцмана, которое связывает вероятность состояния с его полной энергией (Ландау, Лифшиц, 1964; Терлецкий, 1994). Важно, что средняя энергия системы из статистического расчёта совпадает с энергией системы, которая рассматривается в классической термодинамике. Это позволяет перейти от расчёта энергий взаимодействий на микроскопическом уровне к расчёту макроскопических величин. Термодинамические функции, и в частности свободную энергию  $A$ , можно, в принципе, определить непосредственно из расчёта интеграла состояний  $Q$

$$A = -\frac{1}{\beta} \ln(Q) = -\frac{1}{\beta} \ln \left( \int e^{-\beta H(\Gamma)} d\Gamma \right) = \frac{1}{\beta} \ln \left( \int e^{+\beta H(\Gamma)} p(\Gamma) d\Gamma \right) + \text{const}, \quad (1)$$

где  $\beta = \frac{1}{kT}$  и  $p(\Gamma)$  есть вероятность состояния  $\Gamma$ . Однако, как следует из уравнения (1), прямой расчёт статистического интеграла  $Q$  и, соответственно, свободной энергии  $A$  представляет значительные трудности (Leach, 2001). Это связано с тем, что в статистике Больцмана состояния с высокой энергией имеют низкую заселенность, тем не менее, согласно выражению (1), эти состояния могут вносить существенный вклад в интеграл состояний. Сложности с расчётом абсолютных значений свободных энергий можно обойти, переходя к рассмотрению относительных свободных энергий. Для этих целей применяют несколько подходов.

Первый из рассматриваемых подходов — метод термодинамического интегрирования (ТИ) — включает интегрирование среднего от производной гамильтониана по параметру перехода между состояниями (Beveridge, DiCapua, 1989; Straatsma, McCammon, 1992). Конечную формулу ТИ можно получить из выражения для интеграла от производной свободной энергии  $A$  по параметру после перехода к производной для статистического интеграла (2). В ранних работах производную гамильтониана оценивали из единственной конфигурации системы, что получило отдельное название — метод медленного роста. Позднее широкое распространение получили расчёты, где оценивали средние для множественных конфигураций системы:

$$A(\lambda=1) - A(\lambda=0) = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial A(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial H(\Gamma, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda. \quad (2)$$

Второй метод основан на теории возмущений, которая представлена во многих учебниках статистической физики (Ландау, Лифшиц, 1964; Терлецкий, 1994). Потенциальная энергия состояния 2 в этом случае выражена в виде энергии исходного состояния 1 и возмущающего потенциала  $U_2 = U_1 + \Delta U_{21}$ . Разложение в ряд логарифма статистического интеграла дает формулу по степеням  $\Delta U_{21}$ :

$$\begin{aligned}
 A_2 &= -\frac{1}{\beta} \ln \left\langle \int e^{-\beta(U_1(\Gamma) + \Delta U_{21}(\Gamma))} d\Gamma \right\rangle = \dots = \\
 &= A_1 + \langle \Delta U_{21}(\Gamma) \rangle_1 - \frac{\beta}{2} \left\langle \Delta U_{21}^2(\Gamma) \right\rangle_1 - \langle \Delta U_{21}(\Gamma) \rangle_1^2 + \dots
 \end{aligned} \tag{3}$$

Первая поправка к нулевому приближению в данном уравнении равна среднему от возмущающего потенциала. Отрицательная поправка второго порядка соответствует его дисперсии. Данный метод в русскоязычной литературе называют статистической или термодинамической теорией возмущений (Терлецкий, 1994) и, в принципе, этот подход нашел достаточно широкое применение в компьютерной химии как приближенный метод оценки  $\Delta A$ .

В современной теоретической химии методом термодинамической теории возмущений (ТТВ) называют (несколько неточно) подход, дающий точное решение для  $\Delta A$  (Zwanzig, 1954) и представленный формулой (4), где значение для разности свободных энергий включает расчёт среднего по конфигурационному пространству первого состояния от логарифма экспоненты разности энергий двух состояний:

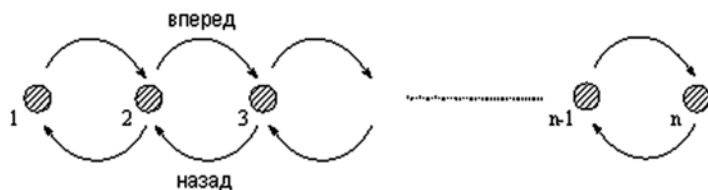
$$A_2 - A_1 = -\frac{1}{\beta} \ln \left\langle \frac{Q_2}{Q_1} \right\rangle = -\frac{1}{\beta} \ln \left\langle e^{-\beta \Delta U_{21}(\Gamma)} \right\rangle_1. \tag{4}$$

Основная проблема расчётов ТТВ связана с их плохой сходимостью в случае слабого перекрытия функций конечных состояний. Обойти эту трудность удается введением промежуточных состояний, потенциалы которых параметрически связаны с конечными точками. При малом шаге параметра  $\lambda$  перекрытие между функциями промежуточных состояний становится достаточным для сходимости расчётов. При этом искомую разность свободных энергий получают путем суммирования промежуточных вкладов:

$$\begin{aligned}
 A_2 - A_1 &= -\frac{1}{\beta} \sum_{m=1}^{n-1} \ln \left\langle e^{-\beta(U(\Gamma, \lambda_{m+1}) - U(\Gamma, \lambda_m))} \right\rangle_m, \\
 U(\Gamma, \lambda_m) &= (1 - \lambda_m) U_1(\Gamma) + \lambda_m U_2(\Gamma), \\
 \lambda_m &= 0 \rightarrow 1, \quad m = 1, \dots, n.
 \end{aligned} \tag{5}$$

Подобным образом можно плавно менять параметр любой функции силового поля и тем самым вычислять свободные энергии для разных типов химических превращений (Beveridge, DiCapua, 1989; Straatsma, McCammon, 1992; Kollman, 1993; Brandsdal et al., 2003). Для подобных расчётов в литературе широко применяется термин «вычислительная алхимия».

В прикладных расчётах методом ТТВ свободные энергии в большинстве случаев оценивают как среднее из расчётов  $\Delta A$  по формуле (4) для основного (направление «вперед») и возмущенного (направление «назад») состояний. Организуя цепочку подобных расчётов (рис. 2) для промежуточных состояний, получают среднее для свободной энергии в прямом и обратном направлении. Дополнительная информация может также быть получена в случае проведения



**Рис. 2.** Схема расчётов свободных энергий состояний в уравнениях (4), (5). Стрелками показано направление от основного к возмущенному состоянию

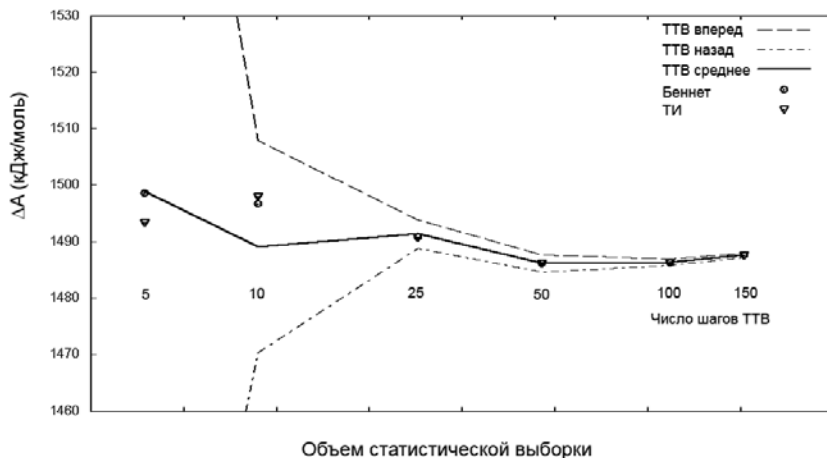
мутаций системы как в прямом, так и обратном направлениях. Это позволяет оценить обратимость трансформаций и гистерезис системы.

Следующий из рассматриваемых подходов — метод Беннета (*Bennett, 1976*) — использует представление, выражающее отношение двух статистических интегралов через отношение средних значений любой интегрируемой непрерывной весовой функции. Условие постоянства дисперсии  $\Delta A$  относительно вариации весовой функции приводит к выражению для оптимальной весовой функции и далее для разности свободных энергий. Конечное значение разности свободных энергий получают из численного самосогласованного расчёта. Некоторым преимуществом метода Беннета является использование средних по начальному и возмущенному состояниям, что позволяет надеяться на отсутствие систематических ошибок, присущих уравнению (4):

$$\beta(A_2 - A_1) = \ln \frac{\langle f[\beta(U_1(\Gamma) - U_2(\Gamma))] + C \rangle_2}{\langle f[\beta(U_2(\Gamma) - U_1(\Gamma))] - C \rangle_1} + C, \quad (6)$$

где  $C = \ln \left( \frac{Q_1 n_2}{Q_2 n_1} \right)$  и  $f(x) = \frac{1}{1 + e^x}$ .

В качестве примера расчётов свободных энергий с использованием трех представленных методов рассмотрим случай трансформации дикатиона кальция в нейтральный атом кислорода. Данный процесс сопряжен со значительным изменением свободной энергии, близким к энергии сольватации двухвалентного иона в водной среде. Расчёты молекулярной динамики тестового атома проведены для молекул воды с использованием ТРЗР-модели в сфере радиуса 19 Е (см. также рис. 1а). Исходное состояние представляет сильно поляризованную систему молекул воды в поле двухвалентного иона, в то время как в конечном состоянии вода образует гидратную оболочку вокруг гидрофобного центра, где молекулы воды ориентированы в основном хаотично. Таким образом, начальное и конечное состояния весьма различны как по энергии, так и по заселенности конфигураций системы. На рис. 3 представлены результаты расчётов ТТВ в двух направлениях и их среднее, а также результаты расчётов методами ТИ и Беннета. Как видно из графика, при малом количестве промежуточных состояний расхождение между оценками  $\Delta A$  методом ТТВ



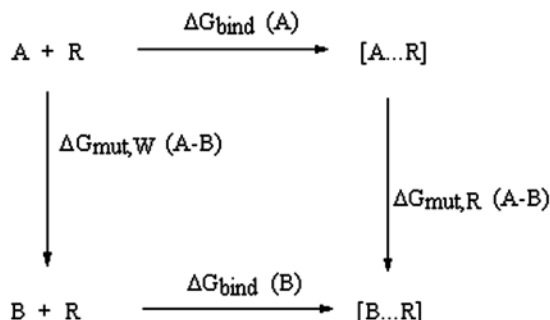
**Рис. 3.** Сходимость расчётов свободных энергий по формулам (2), (5), (6) в зависимости от объема статистической выборки. Для каждого шага расчётов использована молекулярно-динамическая траектория длиной 10 пс

при суммировании уравнения (5) в прямом и обратном направлениях велико. Напротив, среднее значение  $\Delta A$  из расчёта ТТВ достаточно стабильно. Все три метода дают очень близкие оценки для случаев с числом промежуточных состояний  $\geq 25$ . Рассчитанные значения  $\Delta A$  сходятся к некоторому предельному значению. Для больших значений ( $\geq 50$ ) предела суммирования в уравнении (5) вариации  $\Delta A$  соответствуют точности химического эксперимента, и асимптотическую оценку можно принять за искомую разность свободных энергий.

По мере развития методов расчёта относительных свободных энергий следующим важным шагом в практическом использовании расчётов  $\Delta A$  явилось понимание того, что трансформации симулируемых систем можно объединять в замкнутые термодинамические циклы. Это, в свою очередь, позволило обойти трудности с моделированием сложных процессов путем включения в схему простых для расчёта процессов (*Straatsma, McCammon, 1992; Kollman, 1993; Brandsdal et al., 2003*). Подобный цикл для процесса связывания лигандов с белком показан на рис. 4. Смоделировать и рассчитать этот процесс связывания лиганда технически сложно, в то же время достаточно просто рассчитать разницу свободных энергий лиганда в свободном состоянии в воде  $\Delta G_{mut}^W$  и в связанном состоянии в белке  $\Delta G_{mut}^R$ . Соответственно можно представить разницу свободных энергий связывания  $\Delta G_{bind}^A$  и  $\Delta G_{bind}^B$  для двух молекул:

$$\Delta \Delta G_{bind} \equiv \Delta G_{bind}^B - \Delta G_{bind}^A = \Delta G_{mut}^R - \Delta G_{mut}^W. \quad (7)$$

В настоящее время развиты вычислительные приемы и методы, которые позволяют проводить практически любые по сложности мутации химических структур. Подобный подход дает в итоге результаты, близкие по точности к эксперименту.



**Рис. 4.** Термодинамический цикл для расчёта относительных энергий связывания ингибиторов *A* и *B* с белком *R*

### РАСЧЁТЫ СВЯЗЫВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ С КАЛИЕВЫМ КАНАЛОМ

Перейдем к результатам расчётов свободных энергий в комплексах белков с малыми молекулами, где в качестве примера рассмотрен ранее изученный автором калиевый канал KcsA. Калиевые каналы являются мембранными белками, обеспечивающими селективное пропускание ионов  $K^+$ . Биологическая мембрана практически не проницаема для ионов, поэтому клетки используют мембранные каналы и транспортеры для регуляции клеточного ионного гомеостаза. Рентгеновская структура бактериального калиевого канала KcsA (Doyle et al., 1998) раскрыла существенные черты этого белка:

- каждая субъединица тетрамера KcsA имеет две локализованные в мембране длинные  $\alpha$ -спирали, которые перекручены друг с другом и образуют внутреннюю, наполненную водой полость;
- в канале имеется узкая пора для прохождения одиночных цепочек ионов и молекул воды;
- имеется также короткая  $\alpha$ -спираль, концы которой направлены точно в центр полости и тем самым обеспечивают электростатическую стабилизацию иона в центре полости.

После появления публикации со структурой канала нами были проведены работы по изучению молекулярных механизмов переноса ионов через пору канала методами теоретической химии (Eqvist, Luzkov, 2000; Luzkov, Eqvist, 2000, 2005). Вычислительная часть этих исследований состояла в расчёте энергий возможных состояний единичного файла селективного фильтра и нахождении замкнутого цикла с наименьшей энергией. Оказалось, что схеме с наименьшей энергией, около 5 ккал/моль, соответствуют циклические переходы между состояниями 1010 и 0101, для которых через пору проходят одновременно два иона. Подобное значение барьера переноса хорошо согласуется с оценками энергии активации 5...6 ккал/моль для типичного канального тока 10 пА (т. е.

$6 \cdot 10^7$  ион/с). Все другие циклы включают состояния с намного более высокими энергиями. Такая схема перехода прекрасно укладывается в существовавшие представления о механизме работы канала из электрофизиологических данных, в том числе о наличии двух или трех ионов внутри канала. В этом случае за третий ион может быть засчитан ион в центральной водной полости канала.

Канал KcsA служит основой для понимания функционирования внутренней поры всех калиевых каналов. Помимо трансмембранной части калиевые каналы содержат внутриклеточные фрагменты, функция которых до сих пор не понятна. Важной частью каналов эукариотических клеток также являются дополнительные трансмембранные  $\alpha$ -спирали, которые служат сенсорами напряжения потенциал-зависимых калиевых каналов и переводят канал в открытое проводящее состояние. Взаимодействие каналов с лекарственными соединениями также, как правило, происходит в открытом состоянии.

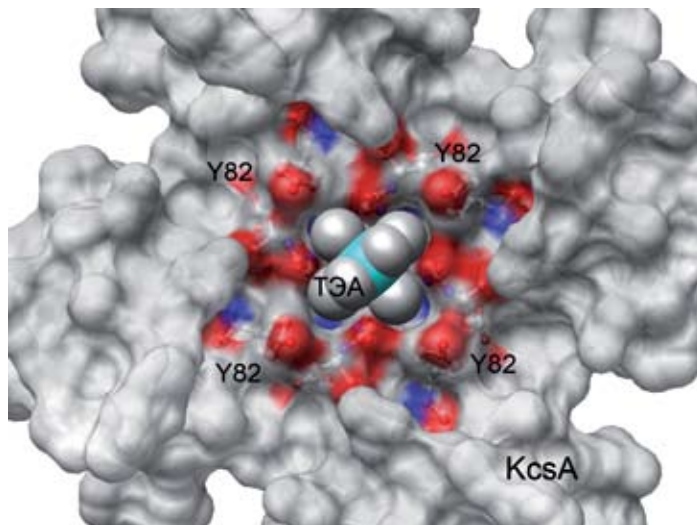
Калиевые каналы блокируются многими соединениями. Обширный класс блокаторов составляют так называемые гидрофобные ионы, т. е. заряженные молекулы, содержащие в своей структуре гидрофобные углеводородные группы. Но блокаторами могут быть и нейтральные молекулы. Константы связывания блокаторов сильно варьируются в зависимости от структуры вплоть до субмикромольных значений. Важным примером блокаторов являются соединения четвертичного аммония. Эти вещества активно используются в биофизических исследованиях каналов. Многие лекарственные препараты практического применения также включают эту функциональную группу. Например, это анестетики — лидокаин и бупивакаин. Помимо анестетиков, блокаторы ионных каналов используются как антиаритмические соединения, средства для расслабления гладкой мускулатуры.

Структурные аспекты связывания блокаторов были подробно изучены на примере тетраалкилпроизводных аммония и KcsA. Соединения четвертичного аммония ингибируют калиевые каналы как с внешней, так и с внутренней стороны мембраны. Наиболее сильное связывание с внешней стороны дает ТЭА, а с внутренней стороны наиболее прочно связывается ТВА (Meuser et al., 1999).

Наиболее известный блокатор калиевых — канал ТЭА — не встречается в природе и был синтезирован в начале XX в. в Германии. Благодаря положительному заряду и небольшому размеру он может связываться с порой каналов вместо ионов калия. Пролонгирующее действие на потенциал действия было отмечено для этого соединения уже в работах 1916 г. Ранние рентгеноструктурные исследования показали существование двух стабильных конформаций — ТЭА  $D_{2d}$  и  $S_4$ , образующих в проекции греческий крест и нордический крест, соответственно (Wait, Powell, 1958). Конформация  $D_{2d}$  имеет форму уплощенного сфероида, а  $S_4$  — пирамидальную форму. Согласно проделанным нами неэмпирическим квантово-механическим расчётам с учетом влияния растворителя, данные конформации ТЭА разделены барьером 51,9 кДж/моль, при этом  $D_{2d}$  в растворе стабильнее  $S_4$  на 3,3 кДж/моль (Luzhkov et al., 2002) (рис. 5).

Докинг ТЭА показал, что KcsA способен образовывать внешний комплекс с  $D_{2d}$  конформером ТЭА (Luzhkov et al., 2003). Форма поверхности канала пря-





**Рис. 5.** Внешний комплекс тетраэтиламония с тетрамером KcsA. Поверхность канала содержит как неглубокий симметричный центр связывания, совпадающий по форме с  $D_{2d}$  ТЭА, так и более широкую полость для связывания более объемных соединений, таких как токсины ядов змей

мо указывает на симметричное место посадки ингибитора. Связывание ТЭА определяется взаимодействием с ОН-группами тирозинов Y82. ТЭА не блокирует лишённые этой аминокислоты мутанты канала. Одна из ранних гипотез структурных биологов указывала на особую роль так называемых катион-π-взаимодействий между тирозинами Y82 и ТЭА. Однако расчёты методом молекулярной динамики полностью исключили возможность таких взаимодействий (Luzhkov, Eqvist, 2001). Молекулярная динамика этих комплексов также показала, что в условиях комнатной температуры ТЭА может спонтанно проворачиваться в месте своей посадки (Luzhkov et al., 2003).

Для определения свободных энергий связывания мы провели расчёты методом ТТВ энергетики мутаций ряда тетраалкиламмониевых ионов в комплексе с KcsA (Luzhkov et al., 2003). Структура алкильных заместителей трансформировалась поэтапно от большей молекулы к меньшей с одновременным изменением строения всех четырех боковых цепей (рис. 6). Мутировали парциальные заряды и ван-дер-ваальсовы параметры атомов, длины связей. Заряды на атомах были определены из квантово-механических расчётов. Были изучены тетраэтиламоний и тетрапропиламмоний (ТПА) в  $D_{2d}$  и  $S_4$  конформациях, а также тетраметиламоний (ТМА). Рассчитанные относительные свободные энергии связывания этих трех молекул (таблица) хорошо согласуются с данными эксперимента. Согласно расчётам свободных энергий ТПА и ТЭА связываются именно в  $D_{2d}$ -конформации. Стабильность комплексов этих соединений, предсказанная из докинга методом Autodock3, дает, как оказалось, плохо согласующиеся с экспериментом данные по аффинности лигандов к белку.

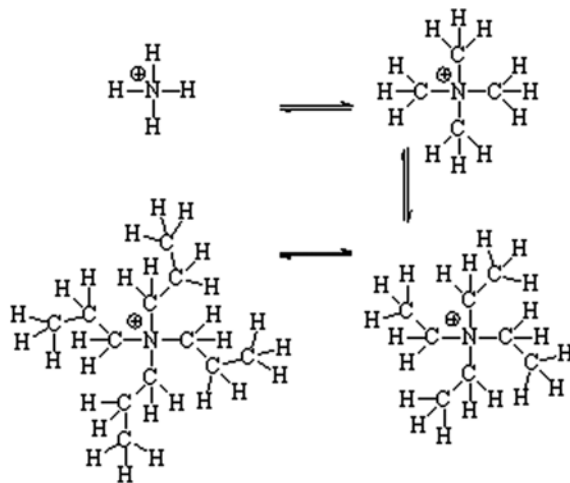


Рис. 6. Мутации алкильных заместителей аммониевых ионов

Экспериментальные и расчётные данные по стабильности внешних комплексов тетраалкиламмониевых ионов с KcsA (энергии — в кДж/моль)

| Данные                                      | ТМА   | ТЭА                                   | ТПА                                   |
|---|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| IC50, mM                                    | 300   | 2,0                                   | 50                                    |
| абсолютная $\Delta G_{bind}$                | -2,9  | -15,5                                 | -7,5                                  |
| относительная $\Delta G_{bind}$             | 12,6  | 0                                     | 7,9                                   |
| абсолютная $\Delta G_{bind}$<br>(Autodock3) | -12,6 | -21,3 ( $D_{2d}$ )<br>-19,2 ( $S_4$ ) | -23,0 ( $D_{2d}$ )<br>-20,9 ( $S_4$ ) |
| относительная $\Delta G_{bind}$<br>(ТТВ)    | 10,2  | 0 ( $D_{2d}$ )<br>15,9 ( $S_4$ )      | 6,9 ( $D_{2d}$ )<br>19,0 ( $S_4$ )    |

### Выводы

Методы теоретической химии и молекулярного симулирования позволяют достаточно точно и достоверно рассчитывать свободные энергии модельных биохимических систем. Моделирование и расчёт свободных энергий дают обширную информацию о молекулярных механизмах биохимических процессов. В частности, приведённый в работе пример показал, что удастся правильно описать блокаду каналов с помощью докинга, молекулярной динамики и расчётов свободных энергий методом ТТВ. В задачах по конструированию лекарств расчёты свободных энергий позволяют правильно оценить влияние структурных параметров на константы связывания лигандов с биомишенью. Вычисление свободных энергий технически сложно, требует значительных вычислительных затрат и рекомендуется для применения на завершающих стадиях поиска и уточнения структур лекарственных соединений.

## Литература

- Дашевский В. Г. (1982) Конформационный анализ органических молекул. М.: Химия, 1982. 272 с.
- Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. (1964) Статистическая физика. М.: Наука, 1964. 568 с.
- Терлецкий Я. П. (1994) Статистическая физика. М.: Высш. шк., 1994. 350 с.
- Bennett C. H. (1976) Efficient Estimation of Free Energy Differences from Monte Carlo Data // J. Computational Physics. 1976. V. 22. P. 245–268.
- Beveridge D. L., DiCapua F. M. (1989) Free Energy Via Molecular Simulation: Applications to Chemical and Biomolecular Systems // Annu. Rev. Biophysics and Biophysical Chemistry. 1989. V. 18. P. 431–492.
- Brandsdal B. O., Österberg F., Almlöf M., Feierberg I., Luzhkov V. B., Eqvist J. (2003) Free Energy Calculations and Ligand Binding // Advances in Protein Chemistry. 2003. V. 66. P. 123–158.
- Doyle D. A., Cabral J. M., Pfuetzner R. A., Kuo A., Gulbis J. M., Cohen S. L., Chait B. T., MacKinnon R. (1998) The structure of the potassium channel: molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity // Science. 1998. V. 280. P. 69–77.
- Eqvist J., Luzhkov V. (2000) Ion Permeation Mechanism of the Potassium Channel // Nature. 2000. V. 404. P. 881–884.
- Kollman P. (1993) Free Energy Calculations: Applications to Chemical and Biochemical Phenomena // Chemical Rev. 1993. V. 93. P. 2395–2417.
- Leach A. R. (2001) Molecular modeling. L.: Prentice Hall, 2001. 744 p.
- Luzhkov V. B., Eqvist J. (2000) A Computational Study of Ion Binding and Protonation States in the KcsA Potassium Channel // Biochimica et Biophysica Acta. 2000. V. 1481. P. 360–370.
- Luzhkov V. B., Eqvist J. (2001) Mechanisms of Tetraethylammonium Ion Block in the KcsA Potassium Channel // FEBS Letters. 2001. V. 495. P. 191–196.
- Luzhkov V. B., Osterberg F., Acharya P., Chattopadhyay J., Eqvist J. (2002) Computational and NMR Study of Quaternary Ammonium Ion Conformations in Solution // Physical Chemistry Chemical Physics. 2002. V. 4. P. 4640–4647.
- Luzhkov V. B., Osterberg F., Eqvist J. (2003) Structure–Activity Relationship for Extracellular Block of K<sup>+</sup> Channels by Tetraalkylammonium Ions // FEBS Letters. 2003. V. 554. P. 159–164.
- Luzhkov V. B., Eqvist J. (2005) Ions and Blockers in Potassium Channels: Insights from Free Energy Simulations // Biochimica et Biophysica Acta. 2005. V. 1747. P. 109–120.
- McCammon J. A., Harvey S. C. (1987) Dynamics of Proteins and Nucleic Acids. N. Y.: Cambridge University Press, 1987. 234 p.
- Meuser D., Splitt H., Wagner R., Schrempf H. (1999) Exploring the Open Pore of the Potassium Channel from Streptomyces Lividans // FEBS Letters. 1999. V. 462. P. 447–452.
- Straatsma T. P., McCammon J. A. (1992) Computational alchemy // Annu. Rev. Physical Chemistry. 1992. V. 43. P. 407–435.
- Wait E., Powell H. M. (1958) The Crystal and Molecular Structure of Tetraethylammonium Iodide // J. Chemical Soc. 1958. P. 1872–1875.
- Zwanzig R. W. (1954) High-Temperature Equation of State by a Perturbation Method. I. Nonpolar gases // J. Chemical Physics. 1954. V. 22. P. 1420–1426.

**MOLECULAR MODELING AND FREE ENERGY CALCULATIONS  
OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS**

**V. B. Luzhkov**

*Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences  
(ICP RAS), Moscow*

The work considers computational methods for calculation of structure and energetics of the microscopic models of biochemical systems. In particular, existing approaches for calculation of the free-energy difference for the system states, including drug binding to proteins, are examined. Computations of free energies for mutations of test ion in water solution and quaternary ammonium ions in the external binding site of potassium channel illustrate theoretical approaches.

*Keywords:* biologically active compounds, free energy, drug binding, proteins, mutation, potassium channel.

---

**Luzhkov Victor Borisovich** — Principal scientist, Ph.D., Doctor of sciences, e-mail: vbl@icp.ac.ru.

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ ЛИНЕЙНЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ С РАЗВЕТВЛЕННЫМИ МАКРОМОЛЕКУЛАМИ В РАСТВОРЕ

**А. А. Даринский, С. В. Люлин, С. В. Ларин**

*Институт высокомолекулярных соединений РАН  
(ИВС РАН), Москва*

Представлены результаты моделирования интерполимерных комплексов, образованных в растворе линейными полиэлектролитами (ЛПЭ) и противоположно заряженными разветвленными макромолекулами (РМ): полимерными звездами, дендримерами, гребнеобразными полимерами. Использован метод стохастической динамики. Растворимые комплексы возникают, если заряды компонентов не скомпенсированы. Если заряд ЛПЭ выше, чем заряд РМ, наблюдается эффект перезарядки: на РМ адсорбируется больше заряда, чем необходимо для его нейтрализации. В противоположном случае для комплексов с полимерными звездами и гребнеобразными полимерами наблюдается эффект диспропорционирования: часть лучей или боковых цепей входит в комплекс, другая — входит в заряженную корону. Комплексы с гребнеобразным полимером при небольших степенях нейтрализации образуют структуры типа «ожерелье».

*Ключевые слова:* компьютерное моделирование, интерполиэлектролитные комплексы.

Интерполимерным комплексом называется молекулярный объект, образованный в результате взаимодействия двух или более полимерных макромолекул. Такие комплексы представляют большой интерес как с чисто научной точки зрения, так и с точки зрения практических приложений. Движущими силами образования комплексов могут быть либо короткодействующие взаимодействия, такие как гидрофобные взаимодействия или образование водородных связей, либо дальнедействующие взаимодействия, такие как электростатические. В этом случае образующие комплекс макромолекулы должны быть ионизованы и нести заряды противоположного знака. Комплексы, образованные заряженными макромолекулами, представляют особый интерес для приложений в биологии и медицине в силу растворимости в воде их компонентов. Их называют интерполиэлектролитными комплексами (ИПЭК). Особую группу составляют комплексы, образованные разветвленным макроионом, несущим ионогенные группы, и линейным полиэлектролитом противоположного знака. В качестве разветвленных макроионов могут использоваться

---

**Даринский Анатолий Анатольевич** — заведующий лабораторией, д-р физ.-мат. наук, e-mail: a.darinskii@mail.ru.

**Люлин Сергей Владимирович** — старший научный сотрудник, канд. физ.-мат. наук, e-mail: serge@macro.ru.

**Ларин Сергей Владимирович** — аспирант, e-mail: selarin@macro.ru.

регулярные дендримеры, сверхразветвленные нерегулярные полимеры, полимерные звезды, гребнеобразные полимеры. Особенностью разветвленных полимеров, содержащих ионогенные группы, является высокая плотность заряда. Предполагается, что на основе таких полимеров могут формироваться стабильные комплексы заданного размера и морфологии.

Имеется значительное число работ, посвященных свойствам таких комплексов. Среди них следует отметить работу В.А. Кабанова с сопр. (*Kabanov et al.*, 1999), где изучались интерполимерные комплексы между дендримерами (полипропиленимином) и линейными полиэлектролитами: полиакриловой кислотой, полиакрилатом натрия, полисульфонатом натрия. Комплексы линейных полиэлектролитов со звездами и полимерными мицеллами изучались, в частности, в работах (*Burkhardt et al.*, 2008; *Pergushov et al.*, 2004, 2008).

Наряду с экспериментом значительную роль в понимании свойств и структуры ИПЭК играют теоретические исследования. В силу сложности структуры комплексов и сочетания взаимодействий разного масштаба одним из основных методов исследования является компьютерное моделирование. В настоящей работе мы представляем результаты компьютерного моделирования ИПЭК гибких линейных полиэлектролитов (ЛПЭ) с противоположно заряженными разветвленными полимерами различной архитектуры.

Как правило, чтобы быть растворимым, ИПЭК должен быть заряжен. Соответственно можно выделить два случая:

- 1) заряд ЛПЭ превышает заряд макроиона;
- 2) заряд ЛПЭ по величине меньше заряда макроиона.

В первом случае полный заряд комплекса будет того же знака, что и заряд полиэлектролита, во втором — будет иметь тот же знак, что и заряд макроиона.

В данной работе мы представим результаты компьютерного моделирования комплексов обоих типов. Для каждого типа результаты будут рассматриваться отдельно.

## 1. КОМПЛЕКС ЛПЭ С ЗАРЯДОМ, ПРЕВЫШАЮЩИМ ЗАРЯД МАКРОИОНА

Основной эффект, который нас интересует для комплекса этого типа, — эффект инверсии заряда или перезарядки заряженного разветвленного макроиона (*overcharging*). Явление инверсии заряда играет важную роль при транспорте генов и лекарственных препаратов, влияя на проникновение наноконтейнеров через поверхность клеточной мембраны. Например, для проникновения в клетку комплекс наноконтейнера и ДНК должен иметь положительный заряд, так как поверхность клеточных мембран имеет отрицательный заряд.

Теория этого эффекта для комплекса, состоящего из заряженной непроницаемой сферы и гибкой заряженной цепи, была разработана в работах (*Nguyen, Shklovskii*, 2001; *Grosberg et al.*, 2002). Основная причина перезарядки — пока величина избыточного заряда ЛПЭ не превышает некоторое критическое зна-

чение, для системы энергетически выгодно, чтобы вся цепь упорядоченным образом располагалась на поверхности сферы, образуя некий аналог решетки Вигнера. Лишь когда длина цепи (и соответственно, избыточный заряд) превышает критическое значение, происходит резкое уменьшение адсорбированного на сфере заряда и выброс оставшегося заряда в виде «хвоста». При этом некоторый избыточный адсорбированный заряд сохраняется и после перехода. Сам переход является фазовым переходом первого рода. Критическое значение длины ЛПЭ зависит от радиуса сферы и величины заряда на сфере. Теория была проверена методами компьютерного моделирования (*Nguyen, Shklovskii, 2001*) и было получено хорошее согласие между теоретическими предсказаниями и результатами моделирования. Нашей задачей было установить, в какой мере эти результаты применимы к разветвленным заряженным полимерам, таким как дендримеры или полимерные звезды. У этих макромолекул нет четко выраженной поверхности, на которой может адсорбироваться заряженная цепь. Кроме того, цепь может проникать внутрь макроиона. Для ответа на этот вопрос в наших работах проводилось компьютерное моделирование комплексов разветвленных макроионов с линейными полиэлектролитами разной длины.

### Модель

Поскольку нашей задачей было получение результатов, имеющих универсальный характер, использовались наиболее простые модели, учитывающие, тем не менее, основные факторы, определяющие свойства комплекса: присутствие связей между мономерами, топологию макроиона, наличие объемных и электростатических взаимодействий. В качестве макроионов были рассмотрены следующие разветвленные макромолекулы, которые различались по архитектуре, но имели приблизительно один и тот же заряд (рис. 1): дендример 3-го поколения, в котором все точки ветвления заряжены, дендример 4-го поколения с заряженными концевыми группами, три типа звезд, в которых все мономеры лучей заряжены. Во всех случаях заряд мономера был равен  $+e$ , так что полный положительный заряд разветвленных макроионов  $N_Q$  составлял от  $46e$  до  $48e$ . Моделью ЛПЭ служила цепь, составленная из частиц с зарядом  $-e$ , соединенных между собой жесткими связями длины  $l$ . Рассматривались цепи, заряд которых превышал заряд макроиона. Поэтому их длина  $N_{ch}$  (число мономеров) варьировалась от 48 до 100.

Моделирование проводилось методом стохастической динамики. В этом методе растворитель явно не вводится, а его эффект на структуру и динамику системы учитывается в термодинамическом плане через эффективный потенциал взаимодействия между частицами-мономерами, а в динамическом плане — как вязкая среда с определенной вязкостью и источник случайных сил, которые отражают эффект термостата.

Расчёт основывался на схеме, предложенной Д. Л. Ермаком и Дж. А. Мак-Каммоном (*Ermak, McCammon, 1978*). Уравнение для силы  $\mathbf{F}_j^0$ , действующей на  $j$ -й мономер со стороны других частиц системы, имеет вид:

$$\mathbf{F}_j^0 = -\sum_{k=1}^N \mu_k \left( \frac{\partial v_k}{\partial \mathbf{r}_j} \right)_{r^0} - \frac{\partial \tilde{U}_{LJ}}{\partial \mathbf{r}_j^0} - \frac{\partial U_j^C}{\partial \mathbf{r}_j^0}.$$

Здесь  $v_k = \frac{1}{2}(r_{k+1} - r_k)^2 - l^2 = 0$  — уравнение для  $k$ -й жесткой связи;  $\mu_k$  — соответствующий множитель Лагранжа;  $\mathbf{r}_j^0$  — радиус-вектор  $j$ -го мономера на предыдущем шаге интегрирования.

Для описания объемных взаимодействий между всеми частицами использовался модифицированный потенциал Леннарда-Джонса:

$$\tilde{U}_{LJ}(r_{ij}) = \begin{cases} 4\epsilon_{LJ} \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{cut}} \right)^{12} \right], & r_{ij} \leq r_{cut}, \\ 0, & r_{ij} > r_{cut}, \end{cases} \quad (1)$$

где  $r_{ij}$  — расстояние между  $i$ -й и  $j$ -й частицами;  $r_{cut}$  — радиус обрезки потенциала, который выбирался  $r_{cut} = 2,5\sigma$ . Параметры потенциала:  $\sigma = 0,8l$  и  $\epsilon_{LJ} = 0,3k_B T$ . Потенциал (1) соответствует случаю атермического растворителя.

Электростатические взаимодействия задаются кулоновским потенциалом:

$$\frac{U_j^C}{k_B T} = \lambda_B \sum_i \frac{\exp(-r_{ij}/r_D)}{r_{ij}},$$

где  $r_D$  — радиус Дебая, учитывающий эффект экранирования взаимодействий между зарядами за счет присутствия других зарядов в системе (ионов соли):

$$r_D = \left( 4\pi\lambda_B \sum_i z_i^2 c_i \right)^{-1/2}.$$

Здесь  $z_i$  — валентность ионов  $i$ -го сорта;  $c_i$  — их концентрация. Мы использовали значение  $r_D = 8,9l$ , соответствующее концентрации соли 2,2 ммоль/л.

Длина Бьеррума  $\lambda_B$  характеризует интенсивность электростатических взаимодействий в растворе:

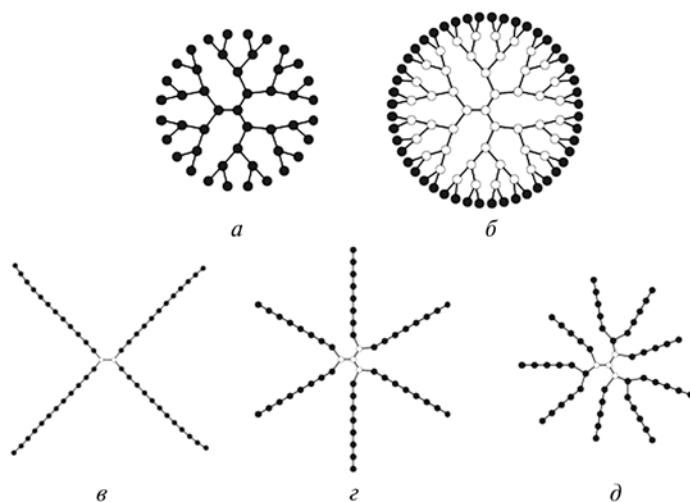
$$\lambda_B = \frac{e^2}{4\pi\tilde{\epsilon}k_B T},$$

где  $\tilde{\epsilon}$  — диэлектрическая проницаемость среды.

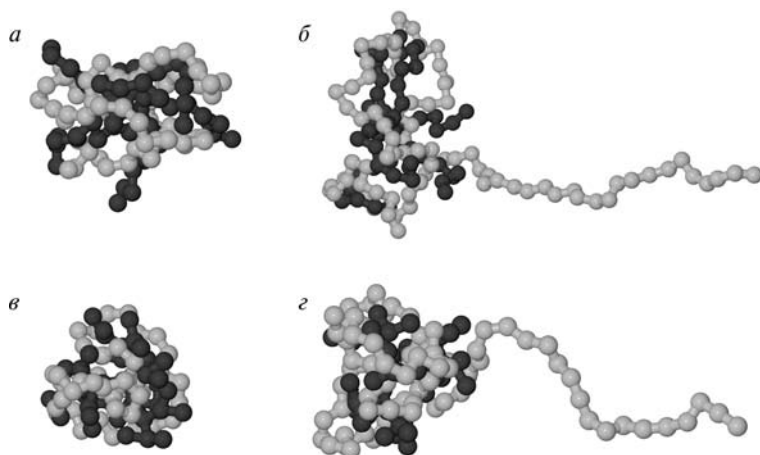
В воде при комнатной температуре  $\lambda_B \approx 7,14 \text{ \AA}$ . Эта величина порядка длины статистического сегмента для гибкоцепных полимеров. В модели она выбрана равной длине связи.

В реальных системах наряду с заряженными макроионами и линейными полиэлектролитами присутствуют и низкомолекулярные противоions, так что система в целом нейтральна. В отсутствие линейного полиэлектролита эти противоions из-за высокой концентрации заряда в макроионе локализованы внутри и вблизи его. При добавлении линейной заряженной цепи энтропийно

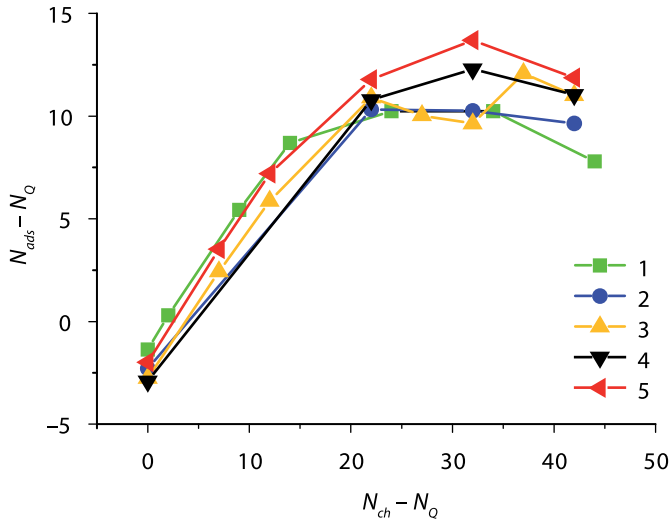




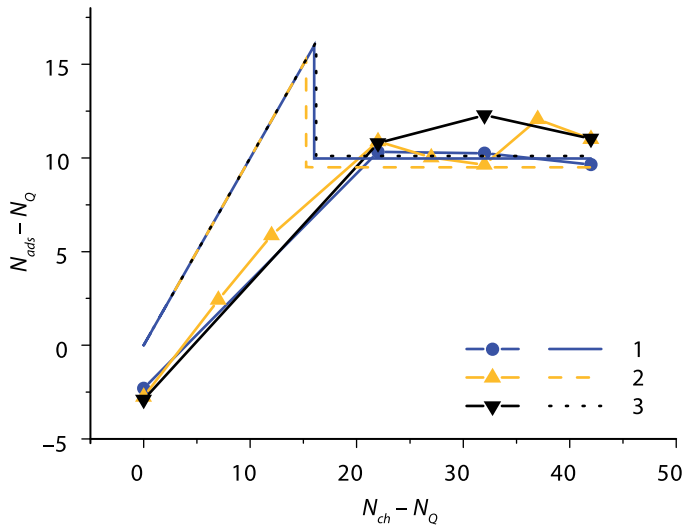
**Рис. 1.** Схематическая структура изученных разветвленных полиэлектролитов: *a* — дендример 3-го поколения со всеми заряженными группами; *б* — дендример 4-го поколения с заряженными терминальными группами; *в* — полимерная звезда с количеством лучей  $N_{br} = 4$  длиной  $N_{arm} = 12$  мономеров каждый; *з* — полимерная звезда  $N_{br} = 6$ ,  $N_{arm} = 8$ ; *д* — полимерная звезда  $N_{br} = 9$ ,  $N_{arm} = 5$



**Рис. 2.** Типичные моментальные конфигурации комплексов, образованных разветвленным макроионом и ЛПЭ: *a* — комплекс, образованный звездой с  $N_{br} = 6$  и  $N_{arm} = 8$  (суммарный заряд звезды  $N_Q = 48$ ) с ЛПЭ длиной  $N_{ch} = 60$ ; *б* — образованный звездой с  $N_{br} = 6$  и  $N_{arm} = 8$  с ЛПЭ длиной  $N_{ch} = 90$ ; *в* — комплекс, образованный дендримером 3-го поколения со всеми заряженными группами и ЛПЭ длиной  $N_{ch} = 55$ ; *з* — комплекс, образованный дендримером 3-го поколения со всеми заряженными группами и ЛПЭ длиной  $N_{ch} = 80$ . Темно-серые бусины соответствуют мономерам разветвленных макроионов, светло-серые — мономерам ЛПЭ



**Рис. 3.** Зависимость количества избыточно адсорбированного количества мономеров цепи  $N_{ads} - N_Q$  от избыточной длины цепи  $N_{ch} - N_Q$  для различных комплексов с ЛПЭ: 1 — комплексы дендримера 3-го поколения со всеми заряженными группами; 2 — комплексы полимерной звезды с  $N_{br} = 9$  и  $N_{arm} = 5$ ; 3) — комплексы полимерной звезды с  $N_{br} = 6$  и  $N_{arm} = 8$ ; 4 — комплексы полимерной звезды с  $N_{br} = 4$  и  $N_{arm} = 12$ ; 5 — комплексы дендримера 4-го поколения с заряженными терминальными группами



**Рис. 4.** Сравнение числа избыточно адсорбированных мономеров ЛПЭ  $N_{ads} - N_Q$  в комплексах с полимерными звездами с теоретическими предсказаниями (Nguyen, Shklovskii, 2001): 1 — комплексы полимерной звезды с  $N_{br} = 9$  и  $N_{arm} = 5$ ; 2 — комплексы полимерной звезды с  $N_{br} = 6$  и  $N_{arm} = 8$ ; 3 — комплексы полимерной звезды с  $N_{br} = 4$  и  $N_{arm} = 12$

более выгодной оказывается конфигурация, когда ЛПЭ находится на макроионе, а сами противоионы уходят в раствор и не оказывают заметного влияния на структуру комплекса. Поэтому при моделировании комплекса, в котором заряд ЛПЭ превышает заряд макроиона, наличие противоионов, в первом приближении, можно не учитывать. Отметим, что проведенное нами моделирование некоторых комплексов с явным учетом противоионов подтверждает этот вывод. Результаты компьютерного моделирования приведены на рис. 2–4.

### Основные выводы:

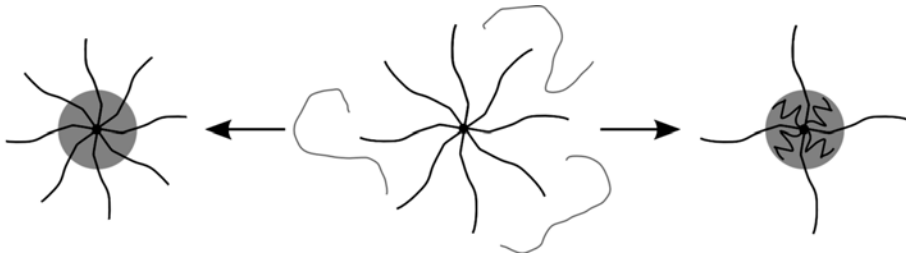
1. Для комплексов, образованных заряженными разветвленными полимерами с противоположно заряженным гибким линейным полиэлектролитом (ЛПЭ), наблюдается выраженный эффект перезарядки макроиона.
2. Максимальная величина перезарядки слабо зависит от топологии полимера, а определяется его полным зарядом и размерами.
3. Конформация комплекса с одним заряженным «хвостом» более предпочтительна.
4. Зависимость величины избыточного адсорбированного заряда (ИАЗ) на макроионе от заряда ЛПЭ немонотонна. В отличие от комплекса с непроницаемым сферическим макроионом резкого уменьшения ИАЗ с выбросом заряженного «хвоста» с ростом длины ЛПЭ не наблюдается.

## 2. КОМПЛЕКС ЛПЭ С ЗАРЯДОМ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТА, МЕНЬШИМ ПО ВЕЛИЧИНЕ ЗАРЯДА МАКРОИОНА

Комплекс короткой цепи с дендримером был рассмотрен в работе С.В. Люлина (*Lyulin et al.*, 2008). Было показано, что, несмотря на то, что заряжены только концевые группы, цепь концентрируется внутри дендримера. Наиболее интересный случай — звезды и гребнеобразные полимеры. В отдельной заряженной звезде лучи сильно вытянуты. Причина этого вытягивания — осмотическое давление противоионов, которые остаются внутри звезды при ее ионизации. Было показано, что при объединении двух противоположно заряженных цепей образуется комплекс с повышенной плотностью звеньев в ядре.

Однако существующие на данный момент экспериментальные данные не позволяют сделать выводы о структуре комплекса. Линейный полиэлектролит располагается вблизи центра звезды, где плотность заряда выше и образует вместе с мономерами лучей звезды микроглобулу. Поскольку не весь заряд лучей звезды нейтрализован, возможны два типа структур (рис. 5):

- все лучи звезды частично сколлапсированы внутри глобулярного ядра, а концевые участки цепей, содержащие некомпенсированные заряды, вытянуты и образуют корону. Таким образом в этом случае число лучей, образующих корону, остается тем же, что и в исходной звезде.
- происходит разделение: часть лучей полностью коллапсирует внутри ядра, а остальные лучи вытягиваются и образуют разреженную корону.



**Рис. 5.** Схематическое представление структур, которые могут сформироваться при образовании ИПЭК между полимерной звездой и ЛПЭ

Теория для таких комплексов в бессолевоом растворе была развита О. В. Борисовым и Е. Б. Жулиной (Жулина, 1983) в предположении об идеальности растворителя для незаряженных цепей. Учитывались два вклада в свободную энергию короны: упругая энтропийная энергия растянутых лучей и осмотическое давление противоионов, сконденсированных внутри короны. Рассмотрены два сценария: вытянуты все лучи или только их часть. Было показано, что независимо от того, все ли противоионы сконденсированы внутри короны или только их часть, свободная энергия для первого сценария оказывается выше, чем для второго. Таким образом, теория предсказывает, что реализуется второй вариант — часть лучей звезды вытягивается, другая часть — коллапсирует внутри ядра. Однако, поскольку теоретическое рассмотрение является приближенным, компьютерное моделирование по существу является компьютерным экспериментом, проверяющим предсказания теории. Аналогичное поведение ожидается и для комплекса, образованного полиэлектролитной звездой и цепями ЛПЭ.

### Модель

Как и выше, рассматривалась крупнозернистая обобщенная модель цепей и макроиона, т. е. молекулы состояли из частиц, соединенных жесткими связями в соответствующие структуры. Моделирование проводилось методом стохастической динамики. Используемая модель несколько отличалась от той, которая применялась выше для моделирования комплексов. Поскольку нас интересовали звезды с достаточно большим количеством (10) длинных (30...100 мономеров) лучей, в комплекс входила не одна полиэлектролитная цепь, а несколько более коротких цепей, суммарный заряд которых был меньше полного заряда макроиона. Если бы рассматривался комплекс с одной цепью, для получения заметного эффекта потребовалась бы очень длинная цепь ЛПЭ (100...500 звеньев и более). Моделирование комплекса с такой цепью потребовало бы очень много времени, поскольку именно релаксация цепи является в этой системе наиболее медленным процессом. Во-вторых, наряду с потенциалом (1), который применим для атермического растворителя, использовался и потенциал, соответствующий притяжению между мономерами, позволяющий

варьировать эффективное взаимодействие мономеров и тем самым учитывать изменение качества растворителя:

$$U_a(r) = \begin{cases} -\frac{\varepsilon\sigma}{r} \left( 1 - \left( \frac{r}{r_c} \right)^2 \right)^2, & r_0 < r \leq r_c, \\ 0, & r > r_c. \end{cases} \quad (2)$$

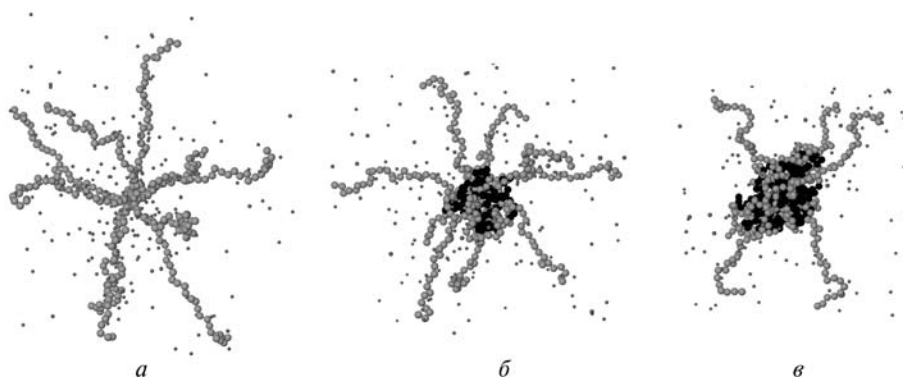
Здесь  $r_0 = 2^{1/6}\sigma$  — радиус обрезки потенциала (1) в данной модели, а  $r_c = 2,5\sigma$  — радиус обрезки потенциала (2).

Предварительное моделирование одиночных незаряженных цепей показало, что  $\theta$ -условиям отвечает величина параметра потенциала  $\varepsilon = 0,5$ .

Наконец, проводился явный учет противоположно заряженных макроиона и полиэлектролитных цепей, которые рассматривались как заряженные частицы с зарядом  $+e$  и  $-e$  соответственно. Заметим, что в реальных экспериментальных условиях в бессолевоом растворе комплексы, образованные полиэлектролитной звездой и ЛПЭ, выпадают в осадок, когда степень нейтрализации  $z$  превышает некоторое значение ( $\sim 0,5$ ), поэтому комплексы с  $z > 0,5$  не могут быть получены в растворенном состоянии.

### Комплекс со звездой

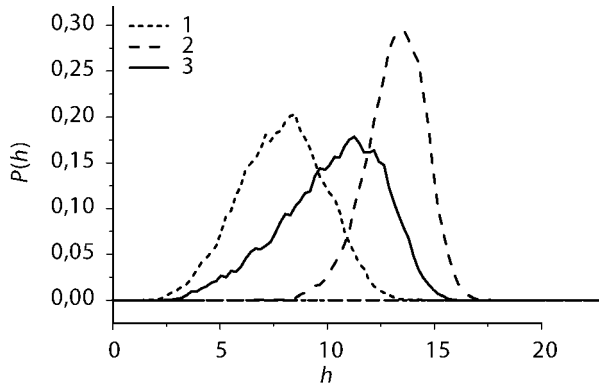
На рис. 6 представлены мгновенные конфигурации комплексов со звездой с длиной лучей  $N_{arm} = 30$  при различных степенях нейтрализации. Растворитель для нейтральных линейных полимеров и звезды отвечал  $\theta$ -условиям. Видно, что если в отдельной заряженной звезде все лучи сильно вытянуты, то при возникновении комплекса часть лучей коллапсирует внутрь ядра, возникшего



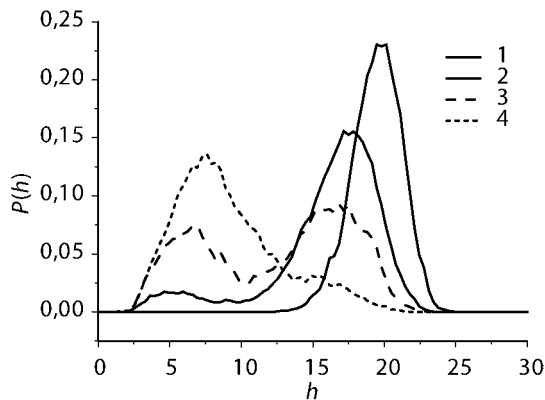
**Рис. 6.** Типичные конфигурации комплексов, образованных звездой с количеством лучей  $N_{ch} = 10$  и длиной лучей  $N_{arm} = 30$ , с различной степенью нейтрализации  $z$  при  $\theta$ -условиях: *a* — одиночная заряженная звезда; *b* —  $z = 0,3$ ; *в* —  $z = 0,5$ . Светло-серые бусины соответствуют мономерам звезды, темно-серые — мономерам ЛПЭ, бусины с малым размером — противоположно заряженные макроионы полимера

вблизи центра звезд, а остальные лучи остаются вытянутыми. Таким образом, наблюдается эффект диспропорционирования, как и предсказывает теория.

Отметим, что если рассматривать образование комплекса в атермическом растворителе (в этом случае вместо потенциала (2) использовался потенциал, сходный с (1)), то этого эффекта не наблюдается. Каждый из лучей звезды находится одновременно и в ядре, и в короне: его внутренняя часть несколько сжимается за счет взаимодействия с противоположно заряженными линейными цепями, а внешняя остается вытянутой. Соответственно функция распределения лучей по расстоянию между их концами остается унимодальной при переходе от отдельной звезды к комплексу (рис. 7).



**Рис. 7.** Функция распределения лучей звезды с количеством лучей  $N_{ch} = 10$  и длиной лучей  $N_{arm} = 20$  по расстояниям между концами в атермическом растворителе: 1 — нейтральная звезда; 2 — одиночная заряженная звезда; 3 — звезда в комплексе с ЛПЭ при степени нейтрализации  $z = 0,5$



**Рис. 8.** Функции распределения по расстоянию между концами лучей звезды с количеством лучей  $N_{ch} = 10$  и длиной лучей  $N_{arm} = 30$  в комплексах с различной степенью нейтрализации  $z$  при  $\theta$ -условиях: 1 —  $z = 0$  (одиночная заряженная звезда); 2 —  $z = 0,3$ ; 3 —  $z = 0,5$ ; 4 —  $z = 0,7$

В то же время для комплекса в  $\theta$ -растворителе функция распределения превращается из унимодальной для отдельной звезды в бимодальную (рис. 8).

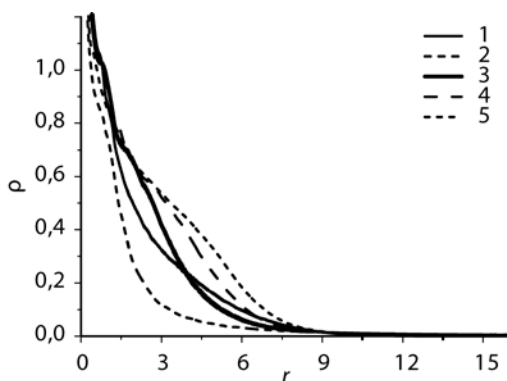
Как видно на рис. 8, правый пик отвечает лучам, находящимся в короне, левый — лучам, коллапсированным внутрь ядра. С ростом  $z$  происходит «перекачка» правого луча в левый, что соответствует уменьшению числа лучей, образующих корону, и увеличению числа лучей, входящих в нейтрализованное ядро. Отметим, что равновесие между коллапсированными и вытянутыми лучами звезды в комплексе является динамическим: каждый луч часть времени проводит внутри ядра, а часть времени — в короне. С ростом степени нейтрализации отношение этих времён растет в пользу последнего.

На рис. 9 представлена радиальная функция распределения плотности мономеров  $\rho(r) = \frac{\langle n(r) \rangle}{V(r)}$ , которая показывает, как меняется плотность мономеров в комплексе по мере удаления от его центра.

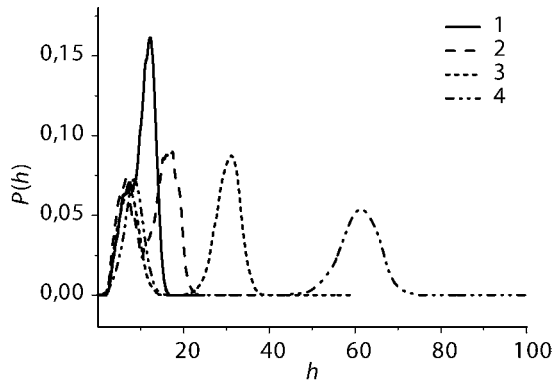
Здесь  $\langle n(r) \rangle$  — среднее число мономеров в тонком сферическом слое на расстоянии  $r$  от центра масс комплекса;  $V(r)$  — объем слоя.

Как видно на рис. 9, на кривых, соответствующих комплексам, можно выделить области медленного и быстрого спада. Первая соответствует нейтрализованной части комплекса с повышенной плотностью (ядро комплекса), вторая — короне. По мере роста степени нейтрализации первая область расширяется, а вторая сужается. Отметим, что плотность ядра не постоянна, как предполагает теория, а несколько уменьшается от центра к периферии.

Эффект диспропорционирования, т. е. микрофазного разделения лучей звезды внутри комплекса, практически не зависит от молекулярной массы лучей, что показано на рис. 10.



**Рис. 9.** Радиальные функции распределения плотности мономеров в нейтральной звезде с количеством лучей  $N_{ch} = 10$  и длиной лучей  $N_{arm} = 30$  (1) и в ее комплексах с различной степенью нейтрализации  $z$  при  $\theta$ -условиях: 2 —  $z = 0$  (одиночная заряженная звезда); 3 —  $z = 0,3$ ; 4 —  $z = 0,5$ ; 5 —  $z = 0,7$



**Рис. 10.** Функции распределения по расстоянию между концами лучей звезд с количеством лучей  $N_{ch} = 10$  и различной длиной лучей  $N_{arm}$  в комплексах с ЛПЭ при степени нейтрализации  $z = 0,5$ : 1 —  $N_{arm} = 20$ ; 2 —  $N_{arm} = 30$ ; 3 —  $N_{arm} = 50$ ; 4 —  $N_{arm} = 100$

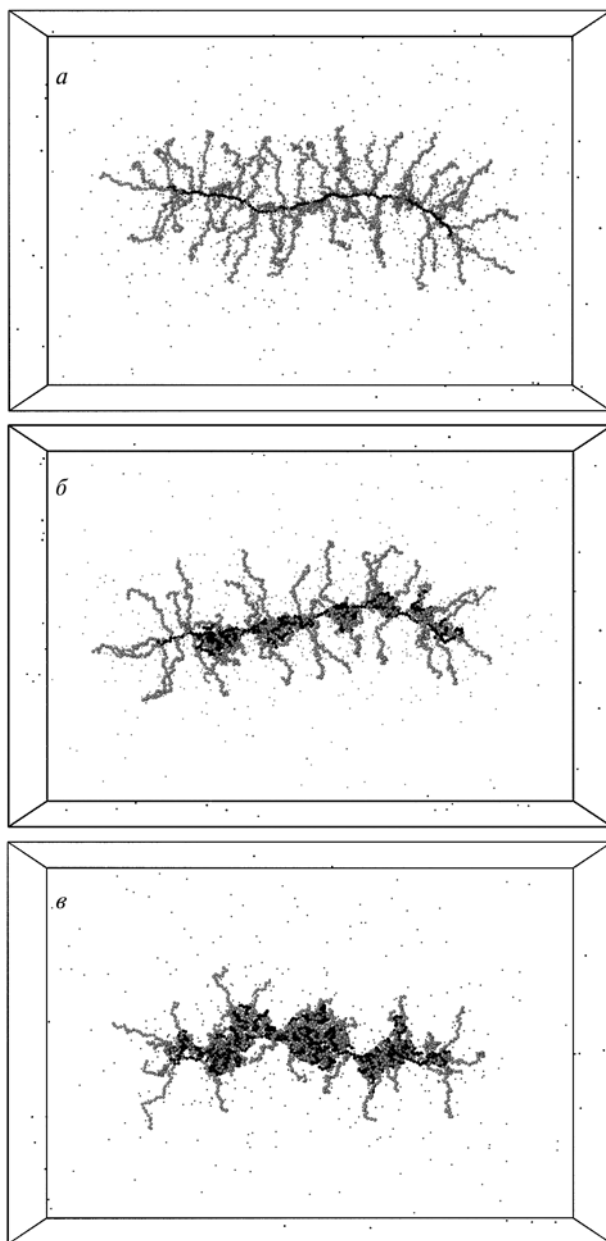
При заданной степени нейтрализации правый пик сдвигается к большим расстояниям между концами с ростом  $N_{arm}$ , но количество цепей, входящих в ядро и корону, не меняется.

### 3. КОМПЛЕКС ЛПЭ С ГРЕБНЕОБРАЗНЫМ ПОЛИМЕРОМ

В заключение рассмотрим результаты компьютерного моделирования комплекса с еще одним представителем класса разветвленных макроионов — заряженным гребнеобразным полимером. Такой полимер имеет меньшую симметрию, чем сферически симметричная звезда, и комплексы ЛПЭ с ним, как будет показано ниже, проявляют новые свойства. Как и ранее, рассматривалась упрощенная модель, состоящая из жестко связанных бусинок. Использовались те же потенциалы взаимодействия, что и для комплексов со звездой в  $\theta$ -условиях. Основное отличие состояло в топологии макроиона: гребнеобразный полимер состоял из нейтральной основной цепи в 100 мономеров и заряженных боковых цепей 30 мономеров каждая. Боковые цепи были присоединены к каждому второму мономеру основной цепи, так что всего было 50 боковых цепей (рис. 11а). В отсутствие ЛПЭ основная цепь макроиона имеет слегка изогнутую и вытянутую конформацию. Вся макромолекула напоминает «ежа» для мытья бутылок (*bottle-brush* в западной литературе). Для формирования комплекса с различной степенью нейтрализации в расчетную ячейку вводилось необходимое количество противоположно заряженных линейных цепей по 30 мономеров каждая. Соответственно в систему вводилось также необходимое количество противоионов.

Как и ранее, в комплексах можно выделить более плотную сердцевину вблизи основной цепи, образованную нейтрализующими друг друга ЛПЭ и боковыми цепями. Однако, в отличие от комплексов со звездами, эта сердцевина сама структурирована и напоминает ожерелье из микроглобул с заряженными

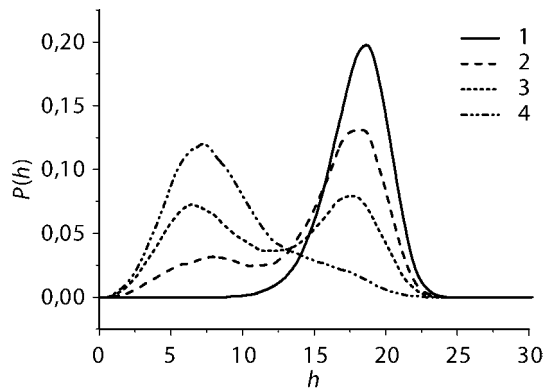




**Рис. 11.** Типичные конфигурации гребнеобразного полимера с количеством заряженных боковых цепей 50 и длиной боковых цепей по 30 мономеров (*a*), а также комплексов, образованных этим гребнеобразным полимером и ЛПЭ при разных степенях нейтрализации  $z$ : *б* —  $z = 0,25$ ; *в* —  $z = 0,5$ . Черные бусины соответствуют мономерам основной цепи щетки, светло-серые — мономерам боковых цепей щетки, темно-серые — мономерам ЛПЭ

опушками (рис. 11б и в). С ростом степени нейтрализации количество «бусин» ожерелья уменьшается, а их величина растет. В пределе при полной нейтрализации комплекс представляет собой анизотропную глобулу.

Как и для комплексов со звездами, наблюдается эффект микрофазного разделения боковых цепей: часть цепей полностью входит в микроглобулы, образующие «ожерелье», а другая образует заряженную опушку этих микроглобул (рис. 12).



**Рис. 12.** Функции распределения по расстоянию между концами боковых цепей гребнеобразного полимера с количеством боковых цепей 50 и длиной боковых цепей по 30 мономеров в комплексах с ЛПЭ при различной степени нейтрализации  $z$ : 1 —  $z = 0$  (одионый заряженный полимер); 2 —  $z = 0,25$ ; 3 —  $z = 0,5$ ; 4 —  $z = 0,25$

## Литература

- Жулина Е. Б. (1983) // Высокомолекулярные соединения. 1983. Сер. Б. Т. 25. № 11. С. 834.
- Burkhardt M., Ruppel M., Tea S., Drechsler M., Schweins R., Pergushov D.V., Gradzielski M., Zezin A.B., Müller A. H. E. (2008) Water-Soluble Interpolyelectrolyte Complexes of Polyisobutylene-block-Poly(methacrylic acid) Micelles: Formation and Properties // *Langmuir*. 2008. V. 24. N. 2. P. 1769–1777.
- Ermak D. L., McCammon J. A. (1978) Brownian Dynamics with Hydrodynamic Interactions // *J. Chemical Physics*. 1978. V. 69. N. 4. P. 1352–1360.
- Grosberg A. Yu., Nguyen T. T., Shklovskii B. I. (2002) Colloquium: The Physics of Charge Inversion in Chemical and Biological Systems // *Reviews of Modern Physics*. 2002. V. 74. N. 2. P. 329–345.
- Kabanov V.A., Zezin A. B., Rogacheva V. B., Gulyaeva Zh. G., Zansochova M. F., Joosten J. G. H., Brackman J. (1999) Interaction of Astramol Poly(propyleneimine) Dendrimers with Linear Polyanions // *Macromolecules*. 1999. V. 32. N. 6. P. 1904–1909.
- Lyulin S. V., Vattulainen I., Gurtovenko A. A. (2008) Complexes Comprised of Charged Dendrimers, Linear Polyelectrolytes, and Counterions: Insight through Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations // *Macromolecules*. 2008. V. 41. N. 13. P. 4961–4968.

- Nguyen T. T., Shklovskii B. I.* (2001) Overcharging of a Macroion by an Oppositely Charged Polyelectrolyte // *Physica A*. 2001. V. 293. N. 3–4. P. 324–338.
- Pergushov D. V., Remizova E. V., Gradzielski M., Lindner P., Feldthusen J., Zezin A. B., Müller A. H. E., Kabanov V. A.* (2004) Micelles of polyisobutylene-*block*-poly(methacrylic acid) Diblock Copolymers and their Water-Soluble Interpolyelectrolyte Complexes Formed with Quaternized poly(4-vinylpyridine) // *Polymer*. 2004. V. 45. N. 2. P. 367–378.
- Pergushov D. V., Babin I. A., Plamper F. A., Zezin A. B., Müller A. H. E.* (2008) Water-Soluble Complexes of Star-Shaped Poly(acrylic acid) with Quaternized Poly(4-vinylpyridine) // *Langmuir*. 2008. V. 24. N. 13. P. 6414–6419.

### COMPUTER SIMULATION OF COMPLEXES OF LINEAR POLYELECTROLYTES WITH BRANCHED MACROMOLECULES IN SOLUTION

A. A. Darinskii, S. V. Lyulin, S. V. Larin

*Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences  
(IMC RAS), Moscow*

Results of the computer simulation of interpolymer complexes (IPC) formed by linear polyelectrolytes (LPE) and oppositely charged branched macroions (BMI) (dendrimers, polymer stars, and bottle-brushes) are presented. The stochastic dynamics method was used. Soluble IPC arise when the charges of components are not compensating each other. If the charge of LPE is higher than that of BMI the overcharging effect is observed, i.e. the amount of the adsorbed charge on a BMI is larger than it is necessary for the BMI neutralization. In the opposite case for complexes of LPE with stars and bottle-brushes the effect of the disproportionation is observed. The fraction of star arms (side chains for a bottle-brush) is collapsed into the complex; other chains form a charged corona. IPO's with bottle-brushes form necklace-like structures at small degrees of the neutralization.

*Keywords:* computer simulation, interpolyelectrolytic complexes.

---

**Darinskii Anatoly Anatoljevich** — Head of the laboratory, Doctor of physics, e-mail: a.darinskii@mail.ru.

**Lyulin Sergey Vladimirovich** — Senior researcher, Ph. D., e-mail: serge@macro.ru

**Larin Sergey Vladimirovich** — Postgraduate student, e-mail: selarin@macro.ru.

## АНИЗОТРОПИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУПЕРСПИРАЛИ МИОЗИНА. КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

С. Г. Фалькович, А. А. Даринский, И. М. Неелов

*Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), Москва*

Механические свойства белковых суперспиралей представляют интерес в силу того, что они выполняют важнейшие физиологические функции. Методом молекулярной динамики проведено моделирование растяжения с постоянной скоростью суперспирального участка белка миозина, состоящего из двух идентичных параллельных  $\alpha$ -спиралей длиной 126 аминокислотных остатков каждая. Рассмотрены несколько способов деформации суперспирали: сдвиговая деформация (нагрузка приложена к N-концу одной цепи и к C-концу другой), продольная деформация одной из цепей, а также поперечная деформация, при которой нагрузка прикладывалась к соседним концам разных цепей. Показано, что сдвиговая деформация суперспирали и продольная деформация одной цепи имеют сходные молекулярные механизмы, и сила реакции молекулы на деформацию такого рода значительно выше, чем на поперечную деформацию.

*Ключевые слова:* суперспираль, миозин,  $\alpha$ -спираль, деформация спирали.

### Введение

В природе широко распространены белки (Crick, 1953), в структуре которых имеется суперспираль, состоящая из двух (или, реже, большего числа)  $\alpha$ -спиралей. Аминокислотные последовательности суперспирализованных (*coiled-coils*) белков состоят из повторяющихся блоков длиной семь аминокислотных остатков, причём первый и третий остатки каждого блока гидрофобны, а остальные, как правило, нет. Поскольку период  $\alpha$ -спирали в среднем равен 3,6 аминокислотных остатков, гидрофобные остатки оказываются на одной стороне спирали, образуя непрерывную гидрофобную поверхность. Взаимодействие гидрофобных поверхностей разных спиралей обеспечивает их слипание и стабильность образующейся при этом суперспирали. Схожесть аминокислотных последовательностей в различных белковых суперспиралях обеспечивает схожесть их физико-химических свойств.

В организме белки, имеющие в своей структуре суперспиральные участки (например, миозин, тропомиозин, кератин, GCN4 и другие), выполняют важнейшие функции, в том числе обеспечивают работу мышц (Lauzon et al.,

---

**Фалькович Станислав Григорьевич** — старший лаборант-исследователь с ВПО, магистр физики, e-mail: stas\_injor@mail.ru.

**Даринский Анатолий Анатольевич** — заведующий лабораторией, д-р физ.-мат. наук, e-mail: a.darinskii@mail.ru.

**Неелов Игорь Михайлович** — ведущий научный сотрудник, д-р физ.-мат. наук, e-mail: i.neelov@mail.ru.

2001), связывание с нуклеиновыми кислотами (Vinson et al., 2002), входят в состав «молекулярных моторов» (Schliwa, Woehlke, 2003) и играют важную роль при взаимодействии биомембран (Sztul, Lupashin, 2006, Westermann, 2008). При выполнении своих физиологических функций эти белки часто подвергаются механической нагрузке. Экспериментально механические свойства отдельных белковых молекул можно изучать с помощью мономолекулярного варианта метода оптической микроскопии — атомно-силовой микроскопии (ОМ-АСМ) (Basche et al., 2001). В этом методе одна часть молекулы прикрепляется к подвижной подложке, а другая — к щупу на гибкой пластине известной жёсткости. При опускании подложки с постоянной скоростью по смещению щупа определяется сила реакции молекулы на деформацию. Подобная схема эксперимента используется и при компьютерном моделировании. Для понимания того, как именно суперспиральные белки работают, необходимо всесторонне знать их механические свойства. На сегодняшний день нет экспериментов, в которых исследовались бы механические свойства одной и той же суперспирали при различных режимах деформации. Подобные исследования проводились только методами компьютерного моделирования. Так, в работе (Adamovic et al., 2008) методом молекулярной динамики моделировалось поведение суперспирали миозина вблизи нативного состояния и было показано, что изогнуть суперспираль значительно проще, чем растянуть (коэффициенты упругости различаются на 4 порядка). Более масштабные деформации белковой суперспирали, связанные с её разрушением, исследовались методом молекулярной механики (т. е. при каждом заданном значении растяжения определялась конформация молекулы, соответствующая локальному минимуму энергии). В работе (Rohs et al., 1999) моделировались такие способы деформации суперспирали, как сдвиговая деформация (нагрузка прикладывалась к N-концу одной цепи и к C-концу другой, при этом происходило проскальзывание цепей, т. е. относительное смещение  $\alpha$ -спиралей как целого) и поперечная деформация (удаление друг от друга в направлении, перпендикулярном длинной оси молекулы). В качестве объекта моделирования рассматривались короткие (10...20 аминокислотных остатков) полиаланиновые  $\alpha$ -спирали, сближенные так, чтобы образовывать аналог короткой суперспирали. Было показано, что при сдвиговой деформации сила реакции была постоянна и равнялась 65 пН, а при поперечной деформации — 200...350 пН, т. е. система сопротивляется поперечной деформации намного сильнее, чем сдвиговой. Этот результат вызывает, однако, сомнение, поскольку при моделировании поперечной деформации предполагалось, что  $\alpha$ -спирали не изгибаются. Это довольно сильное ограничение, *in vivo* (лат. — буквально «в (на) живом») поперечная деформация обычно происходит с концов цепей, и спирали способны изгибаться (Bornschlugl, Rief, 2006).

В работе Д.Д. Рута (Root et al., 2006) методом молекулярной механики моделировались сдвиговая и продольная деформации одной из цепей суперспирали белка миозина длиной 43 аминокислотных остатка в цепи, а также продольная деформация суперспирали (одна пара соседних концов цепей смещается в одну сторону, другая — в противоположную). Полученные зависимости силы

реакции от растяжения качественно совпали для всех способов деформации (на всех имелись начальный рост, плато и последующий рост силы реакции). При сдвиговой и продольной деформациях одной цепи наблюдалось поочерёдное разворачивание витков  $\alpha$ -спиралей, начиная с концов цепей, к которым была приложена нагрузка. Проскальзывания цепей при сдвиговой деформации не наблюдалось. При продольной деформации происходило одновременное разворачивание витков  $\alpha$ -спиралей, принадлежащих разным цепям и расположенных друг напротив друга.

Экспериментально было показано, что суперспираль сильнее сопротивляется продольной деформации, чем поперечной, однако эти эксперименты были выполнены на различных объектах. Так, поперечная деформация исследовалась методом ОМ-АСМ для суперспирального участка белка GCN4-p1 (*Bornschlugl, Rief, 2006*). Сила реакции находилась в пределах от 9 до 15 пН и практически не менялась в процессе деформации. Продольная деформация исследовалась для суперспирали миозина (*Schwaiger et al., 2002*). Как и при моделировании, на зависимости силы реакции от растяжения наблюдались участок начального роста, связанный с распрямлением суперспирали, участок плато, связанный с разворачиванием  $\alpha$ -спиральных витков, и участок последующего роста, связанный с удлинением полипептидных цепей, полностью потерявших спиральность. Величина силы реакции в районе плато составила 20...25 пН.

В настоящей работе на примере одной и той же молекулы — суперспирали миозина — рассмотрены несколько способов приложения нагрузки: сдвиговая и продольная деформации одной из цепей суперспирали и поперечная деформация.

Наша задача — установить, при каком способе приложения нагрузки молекула сопротивляется сильнее и какими молекулярными механизмами вызывается это сопротивление. Отметим, что в природе миозин не подвергается ни сдвиговой деформации, ни растяжению за концы одной цепи. Однако его механические свойства исследованы шире, чем механические свойства других суперспиральных белков. Кроме того, разные суперспиральные белки демонстрируют качественно схожее поведение в одинаковых АСМ-экспериментах (*Root et al., 2006, Schwaiger et al., 2002*).

## МОДЕЛЬ И МЕТОД

В работе (*Root et al., 2006*) в качестве объекта моделирования использовался суперспирализованный участок (аминокислотные остатки 843–885) миозина 2 (выделенный из тканей улитки) длиной 43 аминокислотных остатка (в каждой из двух цепей). Мы рассмотрели сходный, но существенно более длинный (126 аминокислотных остатков) фрагмент человеческого миозина 2. Его код в банке данных белковых структур (Protein Data Bank (*Berman et al., 2003*)) 2fxo (*Blankenfeldt et al., 2006*). В исходной структуре между цепями имеется цистеиновый S-S мостик, который был удалён перед началом моделирования. Длина начальной суперспирали равна 18 нм, длина полностью вытянутой  $\alpha$ -спирали,

состоящей из 126 аминокислотных остатков, равна 18,9 нм (длина одного витка 0,54 нм, в витке  $\alpha$ -спирали в среднем 3,6 аминокислотных остатка). Длина полностью вытянутой полипептидной цепи равна 48 нм, т. е. суперспираль необходимо растянуть на 30 нм для того, чтобы её цепи достигли предельной длины.

В отличие от работ (*Rohs et al.*, 1999, *Root et al.*, 2006), в которых использовался метод молекулярной механики (т. е. фактически система находилась при нулевой температуре), в настоящей работе моделирование проводилось методом молекулярной динамики, который состоит в прямом решении уравнений движения при комнатной температуре. Для моделирования использовался программный комплекс CHARMM (*Brooks et al.*, 1983, *Neria et al.*, 1996) с силовым полем EEF1 (*Lazaridis, Karplus*, 1999), в котором только тяжёлые атомы, не связанные ни с одним атомом водорода или связанные с полярными (т. е. способными участвовать в образовании водородной связи) атомами водорода, а также сами полярные атомы водорода учитываются как отдельные частицы. Тяжелые атомы, связанные с неполярными атомами водорода, рассматриваются вместе с ними как объединенные частицы. Полная энергия системы состоит из совокупности вкладов энергий валентных связей, валентных и торсионных углов, ван-дер-ваальсовых и кулоновских взаимодействий между парциальными зарядами, приписанными каждому атому. Энергия водородных связей в EEF1 (Effective Energy Function 1 — эукариотный фактор элонгации трансляции 1) (как и в других современных силовых полях) не вводится в качестве отдельного члена, а учитывается с помощью перераспределения парциальных зарядов на соответствующих атомах. Растворитель в EEF1 учитывается неявно, путём добавки гидратационного члена к энергии (*Lazaridis, Karplus*, 1999). Его эффективная вязкость в наших расчётах принималась равной  $10^{-5}$  Н·с/м<sup>2</sup> (т. е. была примерно в 100 раз меньше вязкости воды при 300 К). Этот прием (понижение вязкости), использовавшийся ранее и в других работах по моделированию белков, позволяет расширить интервал времён, доступных для моделирования. В работах Д.К. Уэста (*West et al.*, 2006a; *West et al.*, 2006b) было показано, что использование таких малых вязкостей является оправданным и приводит к согласующимся с экспериментом результатам при оценке времён разворачивания белков под действием внешней нагрузки), сравнение проводилось после перенормировки вязкости). Постоянная температура, равная 300 К, поддерживалась при помощи термостата Нозе-Гувера (*Nose*, 1984). Шаг интегрирования составлял 2 фс.

Были рассмотрены четыре способа приложения нагрузки к концам цепей (рис. 1). В случае сдвиговой деформации нагрузка прикладывалась к первому тяжёлому атому основной цепи А и последнему тяжёлому атому основной цепи В; в случае продольной деформации цепи А — к первому и последнему тяжёлым атомам этой цепи. В этих двух случаях нагрузка прикладывалась вдоль длинной оси молекулы; в двух других случаях моделировалась поперечная деформация молекулы миозина, и нагрузка прикладывалась перпендикулярно к длинной оси молекулы, а именно к N-концам, т. е. к первым тяжёлым атомам обеих цепей, и к C-концам, т. е. к последним тяжёлым атомам обеих цепей.



**Рис. 1.** Схематическое изображение суперспирали миозина, состоящей из двух полипептидных цепей: А (показана чёрным) и В (показана серым). Точки и направления приложения нагрузки показаны стрелками: 1 — сдвиговая деформация; 2 — продольная деформация цепи А; 3 — поперечная деформация за N-концы цепей; 4 — поперечная деформация за C-концы. Изображение создано с использованием программы VMD (Humphrey et al., 1996)

Растяжение прикладывалось не непосредственно к этим концевым атомам, а к виртуальным точкам, соединённым с концевыми атомами упругой пружиной с постоянной жёсткостью  $10^3$  пН/нм. Использование виртуальных пружин позволяло по величине их деформации судить о величине силы реакции, возникающей в процессе деформации. Положения концевого атома и соединённой с ним виртуальной точки совпадали в начале расчёта. Растяжение осуществлялось путём смещения виртуальных точек с постоянной скоростью 0,1 нм/пс в противоположных направлениях вдоль линии, соединявшей эти точки.

Перед началом растяжения начальная структура уравнивалась без приложения нагрузки в течение 10 нс и каждую 1 нс отбиралась структура, которая использовалась как начальная для моделирования растяжения. Соответственно, были отобраны 10 структур, для каждой из которых моделировалось растяжение с постоянной скоростью, и была получена отдельная молекулярно-динамическая траектория. Значения силы реакции записывались раз в 1 пс, координаты атомов — каждые 5 пс.

В процессе моделирования рассчитывалась зависимость силы реакции от деформации суперспирали (расстояния между точками приложения нагрузки). Кроме того, определялось изменение числа водородных связей и гидрофобных контактов. Мы считали, что водородная связь существует, если в группе атомов X-H---Y (где X, Y — атомы кислорода или азота, H — атом водорода, символ «-» означает ковалентную связь, символ «---» — водородную связь) расстояние между атомами X и Y не превышало 0,34 нм, а между H и Y — 0,26 нм. Используемые критические расстояния на несколько сотых долей нанометра превышали соответствующие параметры водородной связи, известные из эксперимента (Arora, Jayaram, 1997). Это обусловлено тем, что, как упоминалось выше, в силовом поле EEF1 водородные связи описываются через кулоновские взаимодействия, энергия которых убывает с расстоянием медленнее, чем энергия реальной водородной связи. Из-за этого атомы, между которыми существу-



ет водородная связь, могут находиться на несколько большем расстоянии друг от друга, чем это следует из рентгеноструктурного анализа. Использованный выбор параметров позволил определить все водородные связи внутри  $\alpha$ -спирали (123 водородные связи в основной цепи, образованные всеми аминокислотными остатками, кроме концевых, а также несколько водородных связей, образованных боковыми радикалами), что было невозможно при использовании обычных параметров водородной связи. Для разрыва водородной связи достаточно увеличения расстояния между образующими эту связь атомами на десятые доли нанометра.

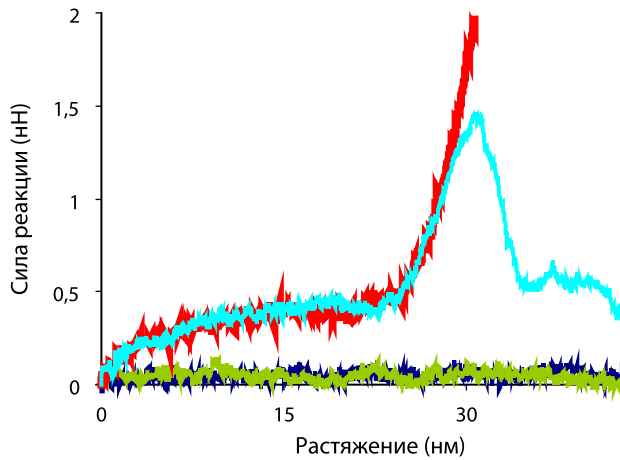
Гидрофобным считался контакт между двумя атомами углерода, принадлежащими различным аминокислотным остаткам без ковалентной связи с атомом кислорода или азота. Атомы считались находящимися в контакте, если расстояние между ними не превышало 0,5 нм (*Galzitskaya, Finkelstein, 1999*).

Элементы вторичной структуры определялись с помощью программы STRIDE (*Frishman, Argos, 1995*). Существование  $\alpha$ -спирали фиксировалось, если концы витка спирали были соединены водородной связью и если характерные двугранные углы  $\phi$  и  $\psi$  основной цепи имели значения около  $-60^\circ$  и  $-45^\circ$ , соответственно. Существование  $\alpha$ -структуры фиксировалось при наличии водородных связей между двумя участками, имеющими значения углов  $\phi$  и  $\psi$  около  $-125^\circ$  и  $-135^\circ$  соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для каждого из четырёх способов приложения нагрузки было получено 10 молекулярно-динамических траекторий (координат атомов в определённые моменты времени) и 10 соответствующих этим траекториям кривых зависимости силы реакции от растяжения. Во всех случаях приложения нагрузки, кроме продольной деформации цепи А, на всех молекулярно-динамических траекториях, относящихся к одному и тому же способу приложения нагрузки, наблюдалось одинаковое поведение молекулы миозина. В случае продольной деформации цепи А на трёх молекулярно-динамических траекториях наблюдалось отделение цепи В (к которой нагрузка не прикладывалась) от цепи А. При меньшей (на порядок) скорости растяжения отделения цепи не происходило, на основе чего был сделан вывод, что такое поведение молекулы является артефактом, и эти три молекулярно-динамические траектории были исключены из рассмотрения.

На рис. 2 представлены графики зависимости силы реакции от растяжения, полученные для различных способов приложения нагрузки. Видно, что графики для сдвиговой и продольной деформаций цепи А практически совпадают при значениях растяжения, меньших, чем 30 нм. На обоих графиках есть участок начального роста (значения растяжения 0...15 нм), участок плато (15...24 нм) и второй участок роста силы реакции (24...30 нм). После 30 нм продольная деформация цепи А прекращается, поскольку цепь достигает максимально возможной длины, а в случае сдвиговой деформации сила реакции уменьшается. Средняя

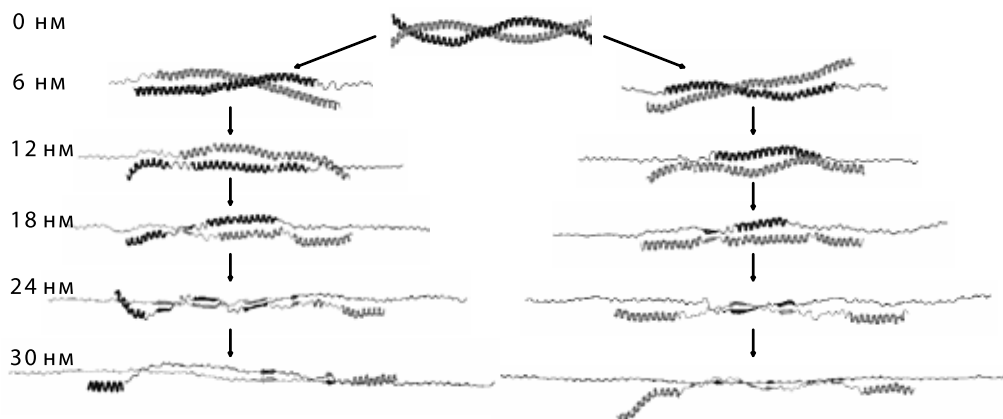


**Рис. 2.** Зависимость силы реакции от растяжения, полученная для различных способов деформации: сдвиговой деформации (голубая кривая), продольной деформации цепи А (красная кривая), а также при поперечной деформации в случае приложения нагрузки к N-концам (синяя кривая) и к С-концам (зелёная кривая). Кривые получены при усреднении по молекулярно-динамическим траекториям

величина силы реакции в районе плато в обоих случаях составляет  $420 \pm 70$  пН, максимальная сила, достигавшаяся в случае сдвиговой деформации, составила около 1,5 нН, а при продольной деформации цепи А —  $\sim 2$  нН. При поперечной деформации сила реакции в обоих случаях (при приложении нагрузки и к N- и к С-концам цепей) постоянна и равняется  $30 \pm 70$  пН. Для того чтобы найти причины этих различий, рассмотрим более детально механизмы сдвиговой (вместе с продольной деформацией цепи А) и поперечной деформаций.

### СДВИГОВАЯ И ПРОДОЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИИ ОДНОЙ ЦЕПИ

На рис. 3 показаны типичные конформации молекулы миозина при сдвиговой и продольной деформациях цепи А. Видно, что деформация в обоих случаях происходит следующим образом. Вначале (при растяжениях меньших, чем 12...15 нм) происходит расплетание суперспирали (т. е. уменьшается число оборотов цепей друг вокруг друга) и распрямление  $\alpha$ -спиралей, т. е. деформация энергетически выгодной исходной конформации. Одновременно с этим происходит разворачивание витков  $\alpha$ -спиралей на тех концах цепей, к которым приложена нагрузка. На этом этапе сила реакции растёт (см. рис. 2). Когда растяжение достигает 12...15 нм, в случае продольной деформации цепи А начинается разворачивание витков  $\alpha$ -спирали в цепи В, свободной от нагрузки, причём оно происходит внутри цепи В, напротив границы спираль — клубок цепи А (такие границы находятся в 30...40 аминокислотных остатках от концов цепей). После этого практически одновременно продолжается разворачивание витков в центральных частях обеих  $\alpha$ -спиралей. Разворачиваются витки,



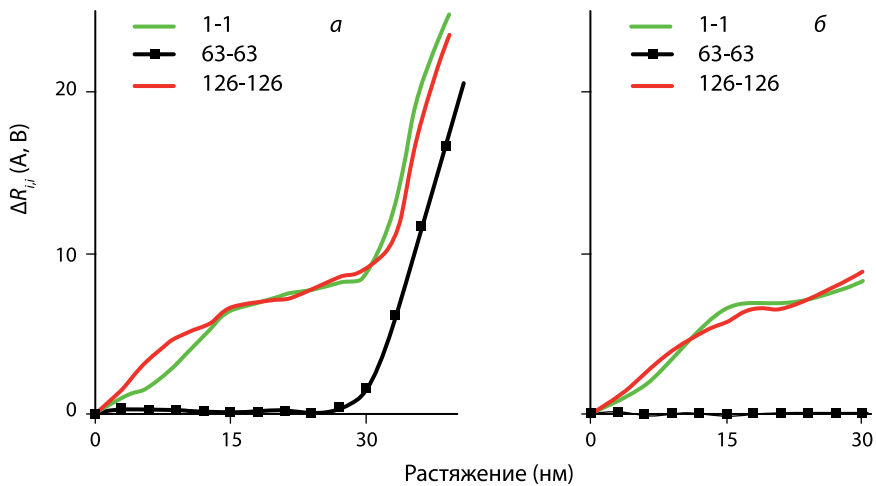
**Рис. 3.** Конформации молекулы миозина, наблюдаемые при различных степенях растяжения в случаях сдвиговой (слева) и продольной (справа) деформаций цепи А. Величина растяжения указана слева,  $\alpha$ -спираль показана толстой изогнутой линией,  $\alpha$ -структура — толстой прямой, развёрнутые участки — тонкой линией. Цвета, в которые окрашены элементы молекулярной структуры, различаются: цепь А выделена чёрным цветом, цепь В — серым

расположенные в разных цепях строго друг напротив друга или в пределах нескольких витков друг от друга. Аналогично, в случае сдвиговой деформации начинается разворачивание витков  $\alpha$ -спирали во внутреннем участке цепи, находящемся напротив границы спираль – клубок другой цепи. Отметим, что в ряде случаев (одна молекулярно-динамическая траектория из десяти при продольной деформации цепи А и четыре траектории при сдвиговой деформации) происходит одновременное разворачивание витков  $\alpha$ -спиралей, принадлежащих разным цепям и находящихся внутри центральных (на тот момент ещё спирализованных) частей молекулы друг напротив друга. Между развёрнутыми участками цепей, находящимися друг напротив друга, образуются элементы  $\alpha$ -структуры. Разворачиванию витков  $\alpha$ -спиралей в обеих цепях в центральной части молекулы, происходящему при растяжении 15...24 нм, соответствует плато силы реакции (см. рис. 2). Плато возникает потому, что разворачивание каждого витка  $\alpha$ -спирали в любой части центрального участка молекулы требует совершения примерно одной и той же работы. При значении растяжения 24 нм все витки  $\alpha$ -спиралей (кроме спиральных участков на тех концах цепей, к которым нагрузка не прикладывалась) оказываются развёрнутыми, и далее происходит удлинение уже потерявших спиральную конформацию полипептидных цепей. При этом образовавшиеся ранее элементы  $\alpha$ -структуры исчезают. По мере приближения к максимально возможной длине цепи сила реакции растёт. После достижения предельно возможной длины цепи (растяжение 30 нм) в случае продольной деформации цепи А удлинение цепи прекращается, а при сдвиговой деформации начинается проскальзывание цепей друг относительно друга, сопровождающееся уменьшением силы реакции (см. рис. 2).

На рис. 4 показано, как изменяются расстояния между остатками с одинаковыми номерами, принадлежащими разным цепям (и изначально расположенными друг напротив друга) в процессе деформации. Эти изменения расстояний показывают, насколько участки разных цепей смещаются друг относительно друга. Видно, что в обоих случаях приложения нагрузки при значениях растяжения, меньших 30 нм, относительное смещение участков цепей происходит только на краях молекулы, а в центральной части относительного смещения участков цепей практически не происходит (смещение не превышает 1 нм). При величине растяжения, превышающей 30 нм, в случае сдвиговой деформации происходит изменение всех расстояний  $\Delta R_{i,i}(A, B)$  с одинаковой скоростью, что свидетельствует о проскальзывании цепей.

Отсутствие смещения центральных частей цепей относительно друг друга в случае продольной деформации цепи А представляется естественным, так как для такого смещения нет причин: цепь В увлекается растягиваемой цепью А в противоположные стороны с одинаковой силой. Однако для случая сдвиговой деформации этот результат не тривиален, проскальзывание цепей, в принципе, возможно и при деформациях, меньших 30 нм. Для того чтобы понять, почему проскальзывания не происходит, рассмотрим взаимодействие цепей миозина друг с другом.

Для изучения изменения взаимодействия между цепями при растяжении было определено число гидрофобных контактов и водородных связей между двумя цепями в суперспирали. Поскольку, как видно из рис. 4, проскальзыва-



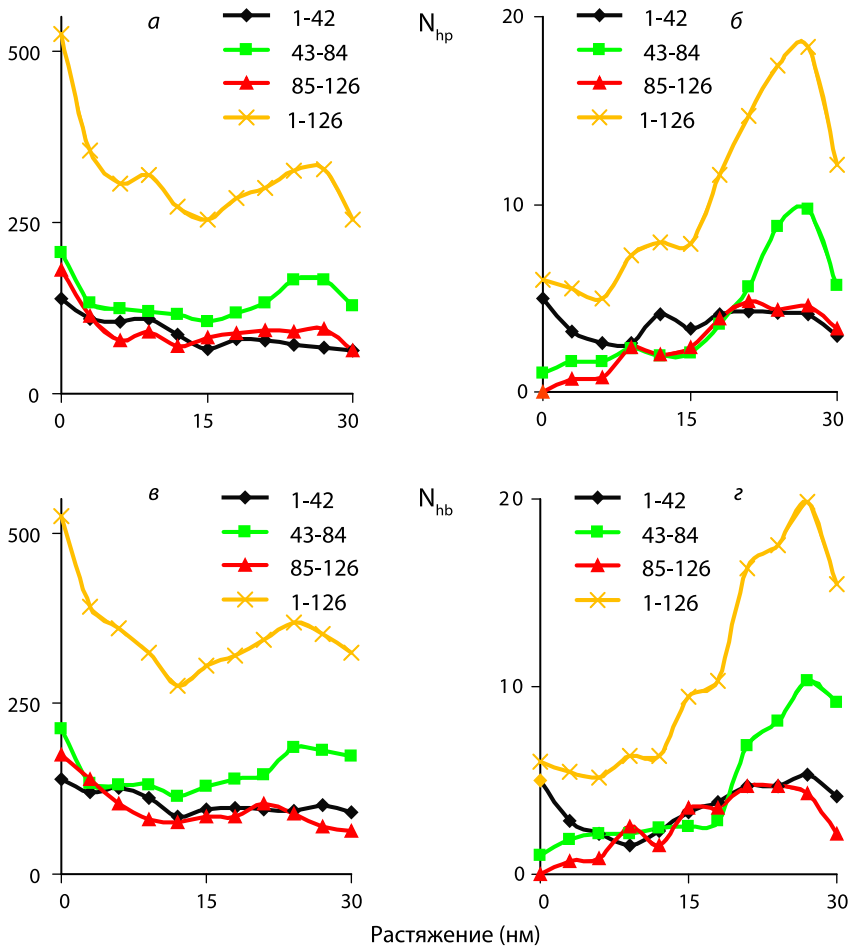
**Рис. 4.** Структурные изменения, происходящие в молекуле миозина при сдвиговой (а) и при продольной (б) деформациях цепи А.  $\Delta R_{i,i}(A, B)$  — абсолютное значение изменения проекции на направление растяжения расстояния между остатком с номером  $i$ , принадлежащим цепи А, и остатком с тем же номером, принадлежащим цепи В. Даны также номера остатков, изменению расстояния между которыми соответствуют кривые. Кривые, приведённые на этом рисунке, получены при усреднении по молекулярно-динамическим траекториям

ния в центральных частях молекулы не происходит, можно условно выделить центральные и концевые части цепей и считать, что центральная часть цепи А взаимодействует только с центральной частью цепи В, N-концевая часть цепи А — только с N-концевой частью цепи В, С-концевая часть цепи А — только с С-концевой частью цепи В. Как показал анализ, подавляющее большинство гидрофобных контактов и водородных связей первой (остатки с номерами от 1 до 42) и последней трети (остатки с номерами от 85 до 126) цепи А образуется с аминокислотными остатками, принадлежащими соответственно первой и последней третям цепи В. Число гидрофобных контактов и водородных связей между концевыми частями одной цепи и центральной частью другой пренебрежимо мало. На рис. 5 видно, как меняется количество гидрофобных контактов (и водородных связей) между концевыми и центральными участками двух цепей в процессе деформации. Там же показано полное число гидрофобных контактов и водородных связей между цепями.

Кривые для числа гидрофобных контактов, полученные при сдвиговой и продольной деформациях цепи А, похожи друг на друга. В обоих случаях на начальном этапе деформации наблюдается уменьшение числа гидрофобных контактов между цепями. Оно происходит не только на концах молекулы, где при растяжении развёрнутые витки  $\alpha$ -спирали одной цепи теряют всякий контакт с другой цепью, но и в центральной части молекулы, что соответствует расплетанию суперспирали. После того как растяжение достигает величины 12...15 нм, число гидрофобных контактов между концевыми участками цепей практически не изменяется, однако в центральной части молекулы это число растёт из-за образования новых гидрофобных контактов между уже развёрнувшимися витками  $\alpha$ -спиралей. На этапе, когда удлинение молекулы происходит из-за удлинения её центральной части, в которой все витки  $\alpha$ -спиралей уже развёрнуты (растяжение 24...30 нм), снова происходит уменьшение числа гидрофобных контактов между цепями.

Сходное поведение наблюдается и для числа водородных связей между цепями. После незначительного начального уменьшения число водородных связей начинает расти, достигает максимума при растяжении 24...27 нм и затем убывает. Отметим, что в исходной структуре миозина водородные связи между цепями образованы боковыми радикалами аминокислотных остатков. Однако, когда после растяжения на 12...15 нм в центральной части молекулы возникают друг напротив друга развёрнутые, потерявшие спиральную конформацию участки, между ними образуется  $\alpha$ -структура, т. е. новые водородные связи образуются между атомами основной цепи. Разрушение  $\alpha$ -структуры, происходящее при значениях растяжения 24...30 нм, по всей видимости, связано с тем, что при растягивании цепей выгодной становится конформация, когда цепи расположены параллельно, в то время как для  $\alpha$ -структуры энергетически выгодной является конформация, в которой участки цепи, образующие эту структуру, расположены под углом порядка  $30^\circ$ .

Наличием взаимодействия между цепями объясняется сходство реакции макромолекулы на сдвиговую деформацию суперспирали и на продольную



**Рис. 5.** Число гидрофобных контактов  $N_{hp}$ , (*a* и *в*) и водородных связей  $N_{hb}$ , (*б* и *г*) между цепями миозина, полученное при моделировании сдвиговой (*a*, *б*) и продольной (*в*, *г*) деформаций цепи А. На каждом из рисунков различные кривые соответствуют различным участкам (концевым и средним третям) цепей миозина, числа соответствуют номерам остатков, ограничивающих эти участки. Кривые, обозначенные как 1-126, соответствуют всей молекуле. Кривые, приведённые на этом рисунке, получены при усреднении по молекулярно-динамическим траекториям

деформацию одной из цепей суперспирали. До тех пор пока центральные части молекулы остаются «склеенными» из-за межцепного взаимодействия, молекулу можно представить как растянутую глобулу с выходящими из неё свободными концами, и не имеет значения, за которую пару концов осуществляется растяжение, если эти концы находятся по обеим сторонам от центральной части.

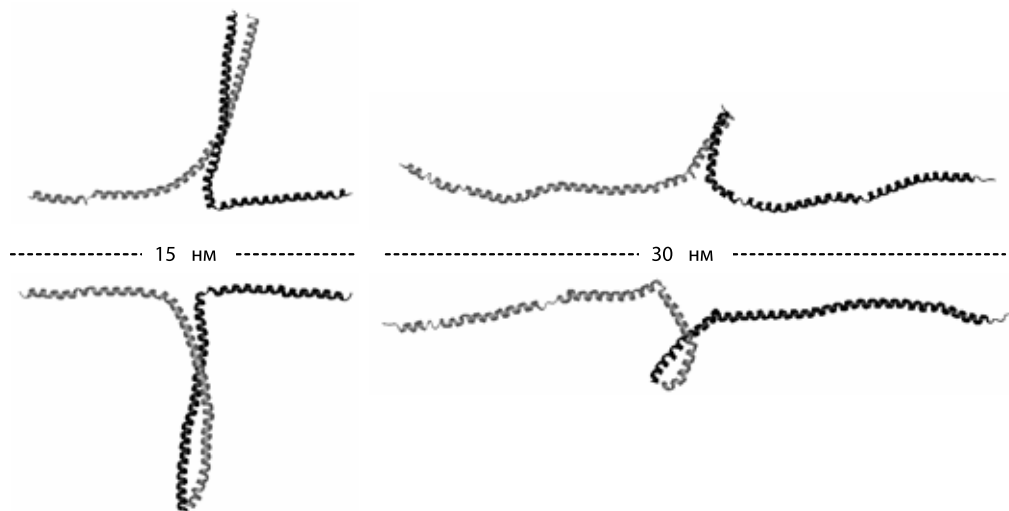
Итак, при рассмотренных выше способах деформации между цепями молекулы миозина всегда имеется взаимодействие: вначале это гидрофобные контакты, стабилизирующие суперспираль, позже — гидрофобные контакты и во-

дородные связи, образованные между развернувшимися участками  $\alpha$ -спиралей. Существование взаимодействия между цепями мешает их проскальзыванию относительно друг друга. Сила реакции возникает сначала из-за деформации суперспирали, затем — из-за разворачивания витков  $\alpha$ -спиралей (при котором разрушаются водородные связи и гидрофобные контакты внутри цепей) и распрямления цепей.

### ПОПЕРЕЧНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ

На рис. 6 показаны типичные конформации, наблюдаемые при поперечной деформации молекулы миозина. Видно, что при приложении нагрузки как к N-, так и к C-концам цепей, деформация происходит сходным образом — цепи поэтапно отделяются друг от друга, начиная с концов, к которым приложена нагрузка. При этом на каждом «шаге разделения цепей», т. е. при разделении находящихся друг напротив друга, но в разных цепях витков  $\alpha$ -спиралей, разрушаются гидрофобные контакты между ними.

Можно было бы ожидать, что при разделении цепей  $\alpha$ -спирали будут изгибаться однородно без разрушения водородных связей внутри цепей. Однако реализуется другой механизм поперечной деформации: образуются «изломы» — локальные разрушения  $\alpha$ -спиральной структуры, при которых несколько



**Рис. 6.** Конформации молекулы миозина, наблюдаемые при поперечном растяжении. Сверху от пунктирной кривой показаны конформации, наблюдаемые при поперечной деформации молекулы в случае приложения нагрузки к N-концам, снизу — при приложении нагрузки к C-концам. Величина растяжения указана между изображениями соответствующих конформаций.  $\alpha$ -спираль показана толстой изогнутой линией, развёрнутые участки — тонкой линией. Цвета, в которые окрашены элементы молекулярной структуры, различаются для цепей: цепь А выделена чёрным цветом, цепь В — серым

аминокислотных остатков оказываются в развёрнутом состоянии. Такой излом служит своего рода шарниром, вокруг которого часть  $\alpha$ -спирали, ближайшая к точке приложения нагрузки, переориентируется вдоль направления приложения нагрузки (в случае поперечной деформации — вдоль прямой, соединяющей одноимённые концы цепей, к которым приложена нагрузка). Часть «изломов»  $\alpha$ -спиралей исправляется при дальнейшем поперечном растяжении, часть, как можно видеть на рис. 6, — нет. Было подсчитано, что в обоих случаях поперечной деформации на одну цепь приходится в среднем 5 «изломов» (минимальное число «изломов» в цепи равнялось 2, максимальное — 9).

Суммируя результаты, полученные при моделировании поперечной деформации суперспирали миозина, можно сделать вывод, что сила реакции возникает в ответ на поочерёдное разрушение гидрофобных контактов между разделяющимися  $\alpha$ -спиралями и на локальное разрушение водородных связей внутри  $\alpha$ -спиралей, связанное с образованием «изломов».

### ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показывают, что сдвиговая и продольная деформации одной из цепей суперспирали (при которых нагрузка приложена вдоль длинной оси молекулы) вызывает значительно большее сопротивление, чем поперечная деформация. Этот результат находится в противоречии с данными работы (Rohs et al., 1999). Причина этого различия состоит в том, что в работе не предусматривалось изгибание  $\alpha$ -спиралей, т. е. они разделялись как два параллельных стержня. Поэтому все гидрофобные контакты между цепями должны были быть разрушены одновременно, что и вызывало высокую силу реакции. Мы показали, что на самом деле  $\alpha$ -спирали могут изгибаться и ломаться, поэтому разрыв контактов между соседними цепями происходит последовательно, и сила реакции оказывается существенно меньше. Полученный нами механизм сдвиговой деформации также отличается от описанного в работе (Rohs et al., 1999): там с самого начала происходило проскальзывание цепей друг относительно друга, тогда как в наших расчётах проскальзывание цепей начиналось на поздних стадиях деформации. Это, по-видимому, связано с тем, что в работе (Rohs et al., 1999) использовались короткие (10...20 аминокислотных остатков) полипептидные цепи, и энергии гидрофобных контактов между этими цепями оказывалось недостаточно для предотвращения проскальзывания цепей. А в нашей работе показано, что образование гидрофобных контактов и водородных связей между развернувшимися участками цепей соединяет цепи друг с другом и делает их проскальзывание невозможным. Отметим, что при сдвиговой и продольной деформациях одной цепи наблюдается образование водородных связей  $\alpha$ -структуры. В работах, предшествующих нашей (Adamovic et al., 2008; Rohs et al., 1999; Root et al., 2006), где моделировались деформации белковых суперспиралей, образование  $\alpha$ -структуры не фиксировалось. Однако экспериментально было показано, что при продольной деформации суперспирали белка кератина, состоящего из трёх  $\alpha$ -спиралей, образуется  $\alpha$ -структура (Kreplak et al., 2004).



Представляет интерес сравнение абсолютных значений сил реакции, полученных в настоящей работе, с экспериментальными величинами. Величина силы реакции, полученная при моделировании поперечной деформации, составляет  $30 \pm 70$  пН, в то время как эксперимент дает 9...15 пН (*Bornschlugl et al.*, 2006). При моделировании сдвиговой деформации значение силы реакции в районе плато равнялась  $420 \pm 70$  пН. Эту величину можно сравнить с экспериментально полученным значением силы реакции 20...25 пН (*Root et al.*, 2006; *Schwaiger et al.*, 2002), наблюдавшимся в районе плато силы реакции при продольной деформации белковых суперспиралей. Напомним, что в районе плато силы реакции происходит разворачивание витков  $\alpha$ -спиралей в центральной части молекулы, но, в отличие от продольной деформации суперспирали, это разворачивание происходит не совсем одновременно. Можно ожидать, что сила на плато силы реакции при сдвиговой деформации будет большей, чем при продольной деформации одной  $\alpha$ -спирали, но меньшей, чем при продольной деформации обеих  $\alpha$ -спиралей, т. е. в обоих случаях сила реакции, полученная при моделировании, больше той, которая наблюдалась в эксперименте. Мы полагаем, что разница между рассчитанными и экспериментальными значениями силы реакции связана с тем, что при моделировании используется скорость растяжения, много большая (на 8...10 порядков), чем в эксперименте. Как известно из теории Дж. Л. Белла (*Bell*, 1978) и экспериментов по механической деформации глобулярных белков с постоянной скоростью (*Carrison-Vezquez et al.*, 2003, *Brockwell*, 2003), сила реакции логарифмически зависит от скорости растяжения. С учетом этой зависимости наши значения силы реакции удовлетворительно согласуются с экспериментальными. Отметим, что в работе (*Ackbarow, Buehler*, 2007) при моделировании продольной деформации белка виментина со скоростью того же порядка, что и в нашей работе, значение силы реакции на плато составило 1200 пН, т. е. величину, сравнимую с полученной в настоящей работе величиной 420 пН, как и величина 500...1000 пН, полученная при моделировании сдвиговой и продольной деформации методом молекулярной механики в работе (*Root et al.*, 2006).

Мы искренне благодарны доктору Эмануэлю Пачи из Университета г. Лидса за подготовку начальных структур для моделирования и консультации по использованию силового поля EEF1 и программы CHARMM, а также Николаю Кирилловичу Балабаеву за полезное обсуждение. Работа выполнена при финансовой поддержке INTAS (№ 05-1000004-7747) и РФФИ (№ 08-03-00565).

### Литература

- Ackbarow T., Buehler M. J.* (2007) Superelasticity, Energy Dissipation and Strain Hardening of Vimentin Coiled-Coil Intermediate Filaments: Atomistic and Continuum Studies // *J. Mater. Science*. 2007. V. 42. P. 8771–8787.
- Adamovic I., Mijailovich S. M., Karplus M.* (2008) The Elastic Properties of the Structurally Characterized Myosin II S2 Subdomain: A Molecular Dynamics and Normal Mode Analysis // *Biophysical J.* 2008. V. 94. N. 10. P. 3779–3789.
- Arora N., Jayaram B.* (1997) Strength of Hydrogen Bonds in  $\alpha$ -helices // *J. Computational Chemistry*. 1997. V. 18. N. 9. P. 245–252.

- Basche Th., Nie S., Fernandez J. M.* (2001) Single Molecules // Proc. National Academy of Sciences U.S.A. 2001. V. 98. N. 19. P. 10527–10528.
- Bell G.L.* (1978) Models for the Specific Adhesion of Cells to Cells // Science. 1978. V. 200. P. 618–627.
- Berman H. M., Henrick K., Nakamura H.* (2003) Announcing the Worldwide Protein Data Bank // Nature Structural Biology. 2003. V. 10. N. 12. P. 980.
- Blankenfeld W., Thoma N. H., Wray J. S., Gautel M., Schlichting I.* (2006) Crystal Structures of Human Cardiac  $\beta$ -Myosin II S2- $\Delta$  Provide Insight into the Functional Role of the S2 Subfragment // Proc. National Academy of Sciences U.S.A. 2006. V. 103. P. 17713–17717.
- Bornschlughl T., Rief M.* (2006) Single Molecule Unzipping of Coiled Coils: Sequence Resolved Stability Profiles // Physical Review Letters. 2006. V. 96. N. 118102. P. 1–4.
- Brockwell D. J., Paci E., Zinober R. C., Beddard G. S., Olmstad P. D., Smith D. A., Percham P. N., Radford S. E.* (2003) Pulling Geometry Defines the Mechanical Resistance of a  $\beta$ -Sheet Protein // Nature Structural Biology. 2003. V. 10. N. 9. P. 731–737.
- Brooks B. R., Bruccoleri R. E., Olafson B. D., States D. J., Swaminathan S., Karplus M.* (1983) CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculation // J. Computational Chemistry. 1983. V. 4. P. 187–217.
- Carrison-Vezquez M., Li H., Lu H., Marszalek P. E., Oberhauser A. F., Fernandez J. M.* (2003) The Mechanical Stability of Ubiquitin is Linkage Dependent // Nature Structural Biology. 2003. V. 10. N. 9. P. 738–743.
- Crick F. H. C.* (1953) The Packing of  $\alpha$ -Helices: Simple Coiled-Coils // Acta Crystallographica. 1953. V. 6. P. 689–697.
- Frishman D., Argos P.* (1995) Knowledge-Based Protein Secondary Structure Assignment // Proteins: Structure, Function, and Genetics. 1995. V. 23. P. 566–579.
- Galzitskaya O. V., Finkelstein A. V.* (1999) A Theoretical Search for Folding/Unfolding Nuclei in Three-Dimensional Protein Structures // Proc. National Academy of Sciences U.S.A. 1999. V. 96. P. 11299–11304.
- Humphrey W., Dalke A., Schulten K.* (1996) VMD — Visual Molecular Dynamics // J. Molecular Graphics. 1996. V. 14. P. 33–38.
- Kreplak L., Doucet J., Dumas P., Briki F.* (2004) New Aspects of the  $\alpha$ -Helix to  $\beta$ -Sheet Transition in Stretched Hard  $\alpha$ -Keratin Fibers // Biophysical J. 2004. V. 87. N. 1. P. 640–647.
- Lauzon A. M., Fagnant P. M., Warshaw D. M., Trybus K. M.* (2001) Coiled-Coil Unwinding at the Smooth Muscle Myosin Head-Rod Junction is Required for Optimal Mechanical Performance // Biophysical J. 2001. V. 80. N. 4. P. 1900–1904.
- Lazaridis T., Karplus M.* (1999) Effective Energy Function for Proteins in Solution // Proteins: Structure, Function, and Genetics. 1999. V. 35. P. 133–152.
- Neria E., Fischer S., Karplus M.* (1996) Simulation of Activation Free Energies in Molecular Systems // J. Chemical Physics. 1996. V. 105. P. 1902–1921.
- Nose S.* (1984) A Unified Formulation of the Constant Temperature Molecular Dynamics Methods // J. Chemical Physics. 1984. V. 81. P. 511–519.
- Rohs R., Etchebest C., Lavery R.* (1999) Unraveling Proteins: A Molecular Mechanics Study // Biophysical J. 1999. V. 76. N. 5. P. 2760–2768.
- Root D. D., Yadavalli V. K., Forbes J. G., Wang K.* (2006) Coiled-Coil Nanomechanics and Uncoiling and Unfolding of the Superhelix and  $\alpha$ -Helices of Myosin // Biophysical J. 2006. V. 90. P. 2852–2866.
- Schliwa M., Woehlke G.* (2003) Molecular Motors // Nature. 2003. V. 422. N. 6933. P. 741–745.

- Schwaiger I., Sattler C., Hostetter D. R., Rief M.* (2002) The Myosin Coiled-Coil is a Truly Elastic Protein Structure // *Nature Materials*. 2002. V. 1. P. 232–235.
- Sztul E., Lupashin V.* (2006) Role of Tethering Factors in Secretory Membrane Traffic // *American J. Physiology — Cell Physiology*. 2006. V. 290. P. 11–26.
- Vinson C., Myakishev M., Acharya A., Mir A. A., Moll J. R., Bonovich M.* (2002) Classification of Human B-ZIP Proteins Based on Dimerization Properties // *Molecular and Cellular Biology*. 2002. V. 22. N. 18. P. 6321–6335.
- West D. K., Brockwell D. J., Olsmmed P. D., Radford S. E., Paci E.* (2006a) Mechanical Resistance of Proteins Explained Using Simple Molecular Models // *Biophysical J.* 2006. V. 90. N. 1. P. 287–297.
- West D. K., Olsmmed P. D., Paci E.* (2006b) Mechanical Unfolding Revisited Through a Simple but Realistic Model // *J. Chemical Physics*. 2006. V. 124. N. 154909. P. 1–7.
- Westermann B.* (2008) Molecular Machinery of Mitochondrial Fusion // *J. Biological Chemistry*. 2008. V. 283. N. 20. P. 13501–13505.

## ANISOTROPY OF MECHANICAL PROPERTIES OF THE MYOSIN SUPERHELIX. COMPUTER SIMULATION

S. G. Falkovich, A. A. Darinskii, I. M. Neelov

*Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences  
(IMC RAS), Moscow*

Mechanical properties of protein superhelixes are of interest because of high importance of their physiological functions. Simulation of pulling of superhelical region of the protein myosin which consists of two identical parallel  $\alpha$ -helixes with the length of 126 amino acid residues with a constant speed was carried out by method of molecular dynamics.

Several ways of deformation are considered: shear load (the load is applied to the N-terminus of one chain and to the C-terminus of another chain), longitudinal deformation of one of the chains and lateral deformation when the load was applied to the neighbor termini of different chains. It was shown that shear load and longitudinal deformation of one chain has compatible molecular mechanisms and that the reaction force of the molecule on such deformation is significantly higher than on lateral deformation.

*Keywords:* superhelix, myosin,  $\alpha$ -helix, helix deformation.

---

**Falkovich Stanislav Grigorievich** — Senior assistant with higher professional education, master of physics, e-mail: stas\_injor@mail.ru.

**Darinskii Anatolii Anatolievich** — Head of the laboratory, Doctor of physics, e-mail: a.darinskii@mail.ru.

**Neelov Igor Michailovich** — Leading researcher, Doctor of physics, e-mail: i.neelov@mail.ru.

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРОЕНИЯ ОБРАТНЫХ МИЦЕЛЛ АОТ

**А. В. Невидимов**

*Институт проблем химической физики РАН (ИПХФ РАН), Москва*

В работе проведено сравнение двух подходов к молекулярно-динамическому моделированию обратных мицелл. Первый подход использует готовые предсформированные обратные мицеллы в качестве стартовой геометрии, в то время как во втором все молекулы в начале расчёта распределены случайным образом.

*Ключевые слова:* молекулярная динамика, обратная мицелла, АОТ.

### Введение

Бис-(2-этилгексил)-сукциносulfонат натрия — АОТ — одно из наиболее распространённых поверхностно-активных веществ, способных формировать обратные мицеллы (ОМ) в неполярном растворителе. При этом полярные группы молекул АОТ образуют ядро обратной мицеллы, а углеводородные цепочки экранируют ядро от неполярного растворителя.

Отличительной особенностью АОТ от других поверхностно-активных веществ является способность обратных мицелл АОТ растворять значительные количества воды. Вода входит в состав полярного ядра, его диаметр увеличивается и может достигать 10 нм. Благодаря этому обратные мицеллы АОТ с водой активно используют как нанореакторы при синтезе нанокристаллов. При этом необходимо знать строение используемых обратных мицелл, поскольку оно определяет форму и размер синтезируемых наночастиц.

В многочисленных экспериментальных работах установлено, что в широком диапазоне концентраций АОТ и воды обратные мицеллы АОТ могут быть охарактеризованы с помощью единственного параметра  $w_0 = [H_2O]/[AOT]$ . Этот параметр однозначно определяет средний радиус мицелл и их состав. Также установлено, что форма мицелл является сферической (*Eicke, Parfitt, 1987; Chevalier, Zemb, 1990*).

С помощью какого метода можно было бы исследовать строение обратной мицеллы АОТ на молекулярном уровне? Отличительной особенностью обратных мицелл от других органических объектов (белков, полимеров) является то, что обратные мицеллы существуют только в растворе, что не позволяет выполнить для них рентгеноструктурный анализ. Это делает методы компьютерного моделирования, главным образом метод молекулярной динамики, единственным средством для установления строения ОМ на детальном уровне.

Молекулярная динамика активно используется для изучения белков и биополимеров. Однако использование её для исследования обратных мицелл сопряжено с рядом препятствий. Обратные мицеллы не являются единичными макромолекулами, а состоят из многих сотен отдельных молекул. Находясь в растворе, они принимают участие в межмицеллярном обмене, в результате которого средний размер и состав мицелл поддерживаются на равновесном уровне. Поэтому при моделировании важно учитывать не только взаимодействия молекул, составляющих одну мицеллу, но и межмицеллярные взаимодействия.

В работах, посвященных молекулярно-динамическому исследованию обратных мицелл АОТ, активно применялся подход, в котором в качестве стартовой геометрии используют готовую предсформированную обратную мицеллу (*Brown, Clarke, 1988; Faeder, Ladanyi, 2000; Abel et al., 2004; Муджилова, Бродская, 2006; Brodskaya, Mudzhikova, 2006*). Однако для построения такой мицеллы необходимо наличие информации о составе и размере стартовой мицеллы. Такая информация часто оказывалась неоднозначной или недоступной. Это приводило к тому, что в данных работах строение обратной мицеллы существенно менялось. В частности, форма мицеллы становилась несферической, если только она не была зафиксирована. Основной причиной неоднозначности являлось нечёткое знание строения обратной мицеллы.

Обычно обратную мицеллу представляют в виде капли воды, покрытой слоем молекул поверхностно-активного вещества. При этом граница подразумевается резкой. Если  $R$  — радиус водной капли,  $V_{\text{вод}}$  — молекулярный объём воды,  $S_{\text{АОТ}}$  — площадь, занимаемая молекулой АОТ на поверхности водного ядра, то количество ( $N_{\text{вод}}$ ) молекул воды и АОТ легко определить из уравнений:

$$\frac{4}{3}\pi R^3 = N_{\text{вод}} V_{\text{вод}}, \quad (1)$$

$$4\pi R^2 = N_{\text{АОТ}} S_{\text{АОТ}}. \quad (2)$$

Однако обратную мицеллу можно представить и в другом виде. Полярные группы АОТ могут активно взаимодействовать с молекулами воды, из-за чего граница вода/АОТ окажется не такой резкой. Если в воду будет проникать существенная часть молекулы АОТ, то уравнение (1) следует изменить с учётом объёма этой части ( $V_{\text{АОТ}}$ ):

$$\frac{4}{3}\pi R^3 = N_{\text{вод}} V_{\text{вод}} + N_{\text{АОТ}} V_{\text{АОТ}}. \quad (3)$$

Таким образом, молекулярные параметры  $V_{\text{вод}}$ ,  $S_{\text{АОТ}}$  и  $V_{\text{АОТ}}$  определяют зависимости количеств компонентов от радиуса ядра мицеллы. Если помнить, что  $w_0 = N_{\text{вод}}/N_{\text{АОТ}}$ , то тогда несложно вывести зависимости радиуса и состава от параметра  $w_0$ . Рассматривая обратную мицеллу с помощью различных моделей, получают разные выражения для  $R(w_0)$  и  $N_{\text{АОТ}}(w_0)$ . Кроме того, параметры  $V_{\text{вод}}$ ,  $S_{\text{АОТ}}$  и  $V_{\text{АОТ}}$  могут зависеть от параметра  $w_0$ , что вносит дополнительную неопределённость.

Неопределённость в определении стартовой мицеллы может усугубляться также неточностью экспериментального нахождения параметров  $V_{\text{вод}}$ ,  $S_{\text{АОТ}}$  и  $V_{\text{АОТ}}$ . Например, согласно данным обзора Г.-Ф. Эйке и Дж. Парфитта (*Eicke, Parfitt*, 1987), средняя площадь молекулы АОТ на границе раздела вода/углеводород составляет 40...50 Å<sup>2</sup> для значений  $w_0$ , близких к 10. Если плотность воды в мицелле близка к её объёмному значению, то  $V_{\text{вод}} = 30 \text{ Å}^3$ . Если принять, что  $S_{\text{АОТ}} = 40 \text{ Å}^2$ , то из уравнений (1) и (2) для  $w_0 = 10$  получим  $R = 22 \text{ Å}$  и  $N_{\text{АОТ}} = 159$ , в то же время для значения  $S_{\text{АОТ}} = 50 \text{ Å}^2$  получается  $R = 18 \text{ Å}$  и  $N_{\text{АОТ}} = 81$ . Следовательно, для одного значения  $w_0$  можно построить две обратные мицеллы приблизительно одинакового радиуса, но с сильно различающимся количеством молекул.

С увеличением производительности современных вычислительных центров сейчас стало возможным изучать процессы самосборки различных объектов методом молекулярной динамики. Авторы работы (*Lu, Berkowitz*, 2004) первыми наблюдали спонтанное формирование обратных мицелл перфторполиэфира в среде сверхкритического диоксида углерода. Они показали перспективность нового подхода к моделированию обратных мицелл и его преимущества по сравнению с использованием предсформированных мицелл. Главное преимущество состоит в том, что подход не требует наличия знаний о структуре обратных мицелл, поскольку в начальный момент времени все молекулы распределяются случайным образом.

В настоящей работе проводится сравнение двух подходов к молекулярно-динамическому моделированию обратных мицелл АОТ. С одной стороны, несмотря на всю описанную сложность, подход, использующий предсформированные обратные мицеллы, довольно прост. Если построить мицеллу с максимально правильными количествами компонентов, то можно достаточно быстро получить её оптимальную структуру. Типичная длина временной траектории динамики при этом не превышает 5 нс. С другой стороны, самосборка обратных мицелл может требовать значительно большей временной траектории (от 50 нс) и может до конца не происходить, если траектория мала.

## МОДЕЛИРУЕМЫЕ СИСТЕМЫ И МЕТОДИКА МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

В данной работе изучаются особенности метода молекулярной динамики для исследования обратных мицелл, при этом выбраны мицеллы АОТ, которым соответствует значение параметра  $w_0$ , равное 10. В качестве стартовой геометрии используются как предсформированные мицеллы, так и случайным образом распределённые компоненты. При расчёте параметров предсформированной мицеллы использовали уравнения (1) и (2), значение молекулярного объёма воды  $V_{\text{вод}} = 30 \text{ Å}^3$ , параметр  $S_{\text{АОТ}}$  варьировали от 40 до 50 Å<sup>2</sup>. Информация о четырёх построенных мицеллах содержится в табл. 1 (системы 1–4). В пятой системе состав близок к системе 2, однако все молекулы распределены случайным образом.

Таблица 1. Параметры предсформированных мицелл в системах 1–4

| № системы | $w_0$ | $N_{\text{АОТ}}$ | $N_{\text{вод}}$ | $R, \text{Å}$ | $S_{\text{АОТ}}, \text{Å}^2$ |
|-----------|-------|------------------|------------------|---------------|------------------------------|
| 1         | 10    | 81               | 810              | 18            | 50                           |
| 2         | 10    | 95               | 950              | 19            | 47                           |
| 3         | 10    | 123              | 1230             | 20            | 44                           |
| 4         | 10    | 148              | 1480             | 22            | 41                           |
| 5         | 10    | 93               | 930              | —             | —                            |

При моделировании использовали свободно распространяемый пакет молекулярной динамики NAMD, который позволяет проводить вычисления с привлечением большого числа процессоров (в данной работе до 50). Для численного интегрирования уравнений движения использовали схему Верле со скоростями. Временной шаг составлял 1 фс. Общая длина траектории динамики была 5 нс для предсформированных мицелл и 50 нс для самосборки. Первые 10 пс системы уравнивали при температуре 0 К. Затем каждую 1 пс увеличивали температуру на 25 К до значения 300 К и поддерживали её на таком уровне путём масштабирования скоростей.

Молекулы воды и АОТ рассматривали в полноатомном виде. Для описания молекулы гексана использовали упрощённую модель, в которой каждая молекула гексана есть обобщённый псевдоатом. Разная степень детализации позволила существенно сократить время расчёта по сравнению с полноатомным подходом, но рассматривать обратные мицеллы на детальном атомном уровне.

При описании воды использовали хорошо известную модель TIP3P. Полагали, что молекула АОТ полностью диссоциирует на катион натрия и анионный остаток. При этом заряд натрия равен +1. Распределение зарядов на анионе АОТ заимствовали из работы Абея (*Abel et al., 2004*). Использовали силовое поле CHARMM27, но адаптированное для систем вода/АОТ/псевдоатомы гексана.

Построение обратных мицелл осуществляли по следующей процедуре. На поверхности сферы выбранного радиуса равномерно размещали необходимое количество атомов серы. Остальную часть молекулы АОТ ориентировали так, чтобы связанный с серой атом углерода оказался на одной прямой с центром сферы и атомом серы. Таким образом строилась оболочка из молекул АОТ. Сформированную полость заполняли необходимым количеством молекул воды. Затем добавляли гексан. Зафиксировав молекулы гексана и АОТ, проводили оптимизацию положения молекул воды. После этого АОТ отпускали и также проводили оптимизацию. Затем осуществляли минимизацию энергии всей системы.

Для всех систем использовали сферические граничные условия. Радиус сферической ячейки составлял 70 Å (системы 1–4) и 90 Å (система 5). Пространство между внешней стенкой и мицеллой заполнялось таким количеством гексана, чтобы его плотность соответствовала объёмному значению. Число

молекул гексана в системе 5 определялось таким образом, чтобы молекулярные объёмы воды, АОТ и гексана составляли 30, 612 и 216  $\text{\AA}^3$  соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Предсформированные мицеллы

Все предсформированные мицеллы существенно отличаются по составу, хотя имеют одно и то же значение  $w_0$ , равное 10. Поскольку параметр  $w_0$  однозначно определяет состав мицеллы, только одна из четырёх мицелл должна лучше соответствовать выбранному значению  $w_0$ . Найдя мицеллу, которая лучше сохранит свою форму, можно определить параметры мицеллы (радиус и состав), которые соответствуют этому значению  $w_0$ .

Обратные мицеллы в системах 1–4 в результате моделирования существенно изменились. В каждом случае молекулы АОТ проникли в водное ядро мицеллы. На рис. 1 показаны молекулы воды всех мицелл. На месте пустот располагаются оказавшиеся в ядре молекулы АОТ, но они здесь опущены.

По мере увеличения числа молекул АОТ в составе мицеллы, возрастает количество молекул АОТ, оказавшихся внутри ядра. Также меняется и структура самих обратных мицелл. В мицелле 1 молекулы поверхностно-активного вещества проникают в ядро, но не образуют какой-либо связанной структуры. В мицеллах 2–4 эти молекулы АОТ уже взаимодействуют своими гидрофобными частями, формируя непрерывную прослойку. Хотя сами агрегаты сохраняют приблизительно сферическую форму, их строение существенно отличается от

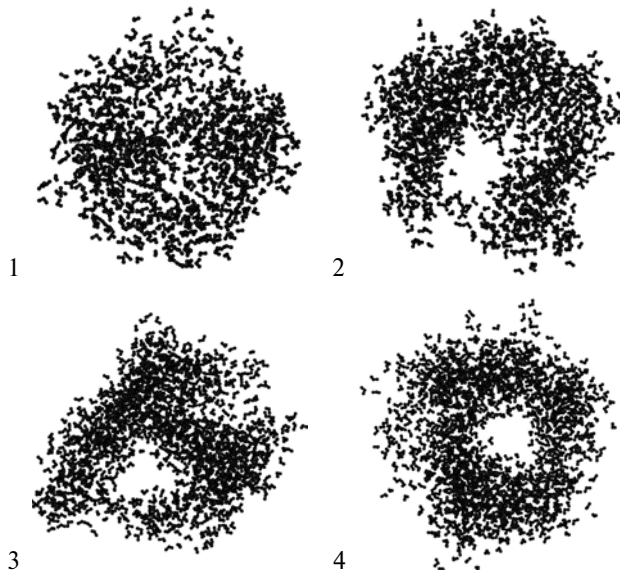


Рис. 1. Молекулы воды в мицеллах 1–4 (слева направо)

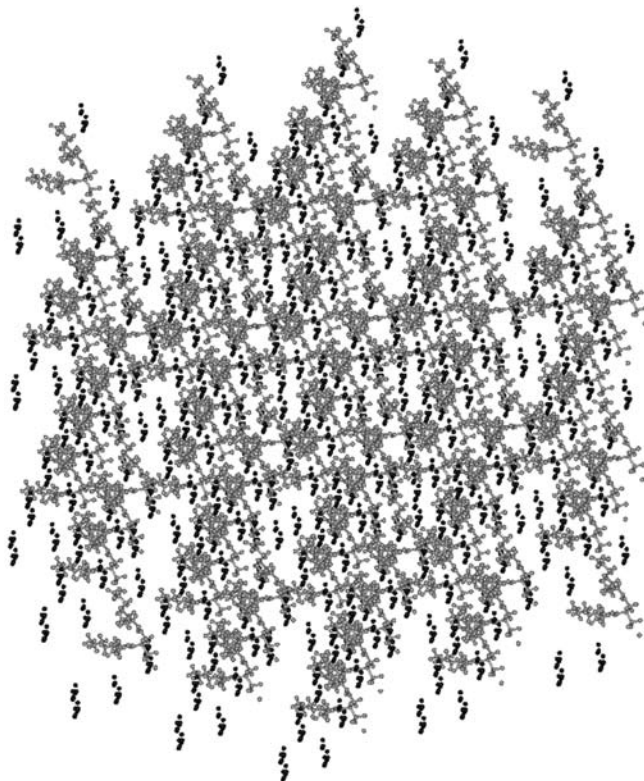


объектов, которыми принято называть обратные мицеллы. Таким образом, можно говорить о разрушении построенных предсформированных обратных мицелл.

Причин разрушения мицелл может существовать несколько: во-первых, если состав предсформированных мицелл был выбран правильно, но способ их построения и оптимизации оказался не лучшим; во-вторых, состав мицелл может оказаться неправильным. Чтобы проверить первое предположение, следует обратиться к системе 5, которая близка по количеству молекул АОТ и воды к системе 2, но все молекулы расположены случайным образом. Если дело только в грубой оптимизации предсформированных мицелл, то в системе 5 сформируется одна обратная мицелла, у которой не будет таких дефектов, как у мицеллы в системе 2.

### Самосборка обратной мицеллы АОТ

В начальный момент времени все молекулы располагались неупорядоченным образом (рис. 2).



**Рис. 2.** Стартовая конфигурация системы 5. АОТ (серый цвет), вода (чёрный цвет), гексан не показан

В течение достаточно короткого периода времени в системе образовались несколько мицеллоподобных агрегатов (рис. 3).

Сформированные агрегаты содержат до 10 молекул поверхностно-активного вещества и до 100 молекул воды. За счёт столкновений с другими агрегатами

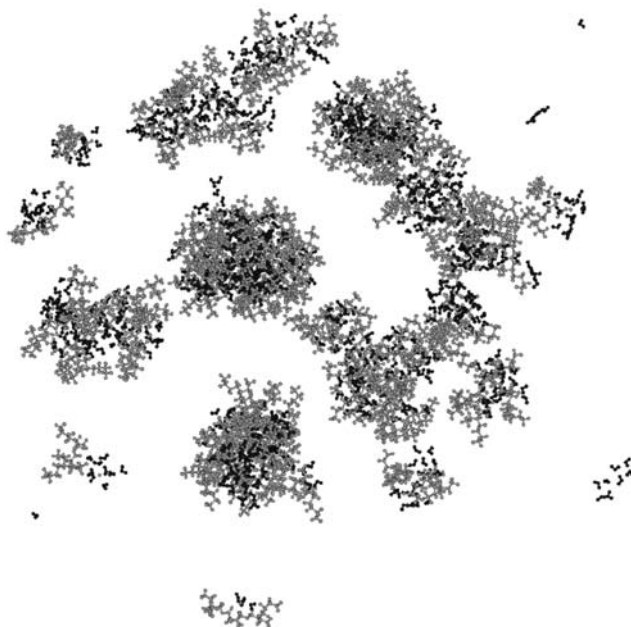


Рис. 3. Система 5 после 0,3 нс. Цветовая схема, как на рис. 2

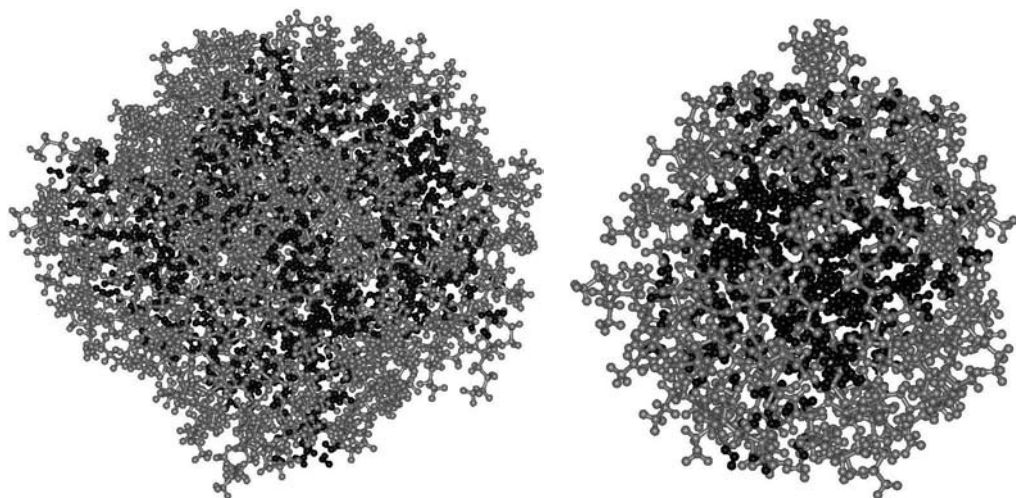


Рис. 4. Обратные мицеллы в системе 5 после 50 нс. АОТ (серый цвет), вода (чёрный цвет): мицелла 1 — слева; мицелла 2 — справа

происходит их объединение и рост. Процесс замедляется по мере уменьшения количества агрегатов. Однако он не заканчивается формированием одной обратной мицеллы. Так, после 50 нс в системе остаются ещё две обратные мицеллы (рис. 4).

Рассмотрим строение этих мицелл. Обозначим мицеллу с большим количеством молекул АОТ как ОМ1, а другую мицеллу — как ОМ2 (табл. 2).

**Таблица 2.** Характеристики обратных мицелл в системе 5

| № ОМ | $N_{\text{АОТ}}$ | $N_{\text{вод}}$ | $w_0$ | $\varepsilon$ | $R, \text{Å}$ | $S_{\text{АОТ}}, \text{Å}^2$ | $V_{\text{вод}}, \text{Å}^3$ |
|------|------------------|------------------|-------|---------------|---------------|------------------------------|------------------------------|
| 1    | 66               | 628              | 9,5   | 0,8           | 18,5          | 65                           | 42                           |
| 2    | 27               | 302              | 11,2  | 0,95          | 13,1          | 80                           | 31                           |

Мицелла ОМ1 содержит молекулы поверхностно-активного вещества в составе ядра, аналогично мицеллам в системах 1–4, в то время как ОМ2 имеет в ядре только молекулы воды. В составе ОМ1 количество молекул АОТ больше, чем в составе ОМ2 (см. табл. 2). Поэтому можно заключить, что часть молекул АОТ оказывается в ядре обратной мицеллы ОМ1, потому что все молекулы АОТ не могут разместиться на поверхности её ядра.

Рассмотрим форму ядер мицелл ОМ1 и ОМ2. Не ограничивая общности, можно считать её эллипсоидальной с главными полуосями  $a$ ,  $b$  и  $c$  (в порядке возрастания) и эксцентриситетом  $\varepsilon = a/c$ . Аналогично С. Абелю (*Abel et al.*, 2004), главные полуоси определим через главные моменты инерции с помощью уравнений

$$I_1 = \frac{1}{5} M (a^2 + b^2), \quad I_2 = \frac{1}{5} M (a^2 + c^2), \quad I_3 = \frac{1}{5} M (b^2 + c^2). \quad (4)$$

Здесь  $M$  — масса эллипсоида. С достаточной точностью форма обратных мицелл ОМ1 и ОМ2 является сферической (см. табл. 2, значения  $\varepsilon$  близки к 1). Большее отклонение от сферической формы ОМ1, по-видимому, связано со стремлением увеличить свою площадь для размещения максимального количества молекул АОТ на поверхности. Радиус мицеллы  $R$  рассчитывался таким образом, чтобы её объём был равен объёму эллипсоида (5).

$$\frac{4}{3} \pi R^3 = \frac{4}{3} \pi abc. \quad (5)$$

На основании значений радиусов по уравнениям (1) и (2) определялись параметры  $S_{\text{АОТ}}$  и  $V_{\text{вод}}$ . Они также показаны в табл. 2. При этом значение  $S_{\text{АОТ}}$  для ОМ1 оказывается немного меньшим, чем для ОМ2. Однако если учесть, что у ОМ1 часть молекул АОТ располагается не на поверхности, то пересчитанное значение  $S_{\text{АОТ}}$  будет близко к  $80 \text{ Å}^2$ . Молекулярный объём воды в мицелле ОМ1 больше, чем в ОМ2. Аналогично, учитывая наличие молекул АОТ в ядре, получим, что этот объём равен приблизительно  $30 \text{ Å}^3$ , как и у объёмной воды.

Таким образом, подход, основанный на самосборке обратных мицелл АОТ, позволяет получать мицеллы сферической формы. При этом плотность воды оказывается близкой к её объёмному значению ( $1 \text{ г/см}^3$ ). Однако площадь,

занимаемая одной молекулой АОТ на поверхности водного ядра, немного больше экспериментальных значений.

### Сравнительный анализ

Теперь можно сравнить два подхода к молекулярно-динамическому моделированию обратных мицелл. Первый подход использует сферически предсформированные обратные мицеллы в качестве стартовой геометрии, во втором подходе молекулы в начале распределяются случайным образом. Преимущества первого подхода состоят в следующем. Он позволяет получать информацию о строении обратной мицеллы за относительно небольшое время расчёта (до 5 нс). При этом возможно исследовать мицеллы любого размера, вплоть до самого большого. Недостатком этого подхода является обязательное наличие информации о составе и размере мицеллы. Результаты моделирования, использующего этот подход, будут зависеть от того, насколько верна эта информация. В частности, возможно изменение формы мицеллы или её разрушение, что было продемонстрировано в данной работе. Разрушение мицелл происходило из-за неточного знания для выбранного значения  $w_0$  радиуса мицеллы  $R$  и агрегационного числа  $N_{\text{АОТ}}$ .

В расчётах, основанных на втором подходе, обратные мицеллы формируются спонтанно. Это требует значительно большей временной траектории по сравнению с первым подходом (порядка 50 нс). В данной работе была продемонстрирована успешная самосборка обратных мицелл в трёхкомпонентной системе гексан/АОТ/вода. Показано, что форма сформированных мицелл близка к сферической, плотность воды в ядре мицеллы совпадает с её объёмным значением, но площадь, занимаемая молекулой АОТ на поверхности водного ядра, немного больше её экспериментального значения.

Таким образом, если использовать найденное значение параметра  $S_{\text{АОТ}}$  в подходе, использующем предсформированные мицеллы, то можно ожидать, что мицеллы не будут менять свою форму.

### Заключение

В работе исследованы возможности двух подходов к молекулярно-динамическому моделированию обратных мицелл АОТ. Первый подход использует готовые предсформированные обратные мицеллы в качестве стартовой геометрии. Он позволяет за короткое время получать информацию о строении обратной мицеллы, однако при этом необходима дополнительная информация о составе и радиусе стартовой мицеллы. Когда такая информация неоднозначна, результаты моделирования сильно зависят от неё. Другой подход — самосборка обратных мицелл — требует использования значительно большего времени расчёта. Однако информация о мицеллах, получаемая этим способом, может быть использована в дальнейшем при построении предсформированных обратных мицелл. Таким образом, комбинирование двух рассмотренных подходов может

оказаться перспективным средством молекулярно-динамического исследования обратных мицелл АОТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 07-03-00397а) и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН № 27 «Основы фундаментальных исследований нанотехнологий и наноматериалов».

### Литература

- Муджигова Г. В., Бродская Е. Н.* (2006) Молекулярное моделирование обратной мицеллы АОТ. 1. Форма и структура мицеллы // Коллоидный журн. 2006. № 68. С. 800–809.
- Abel S., Sterpone F., Bandyopadhyay S., Marchi M.* (2004) Molecular Modeling and Simulations of AOT-Water Reverse Micelles in Isooctane: Structural and Dynamic Properties // J. Physical Chemistry B. 2004. V. 108. P. 19458–19466.
- Brodskaya E. N., Mudzhikova G. V.* (2006) Molecular Dynamics Simulation of AOT Reverse Micelles // Molecular Physics. 2006. V. 104. P. 3635–3643.
- Brown D., Clarke J. H. R.* (1988) Molecular Dynamics Simulation of a Model Reverse Micelle // J. Physical Chemistry. 1988. V. 92. P. 2881–2888.
- Chevalier Y., Zemb T.* (1990) The Structure of Micelles and Microemulsions // Rep. on Progress in Physics. 1990. V. 53. P. 279–371.
- Eicke H.-F., Parfitt G.* (1987) Interfacial Phenomena in Apolar Media. Marcel Dekker, Inc. N. Y.; Basel, 1987. 416 p.
- Faeder J., Ladanyi B. M.* (2000) Molecular Dynamics Simulations of the Interior of Aqueous Reverse Micelles // J. Physical Chemistry B. 2000. V. 104. P. 1033–1046.
- Lu L., Berkowitz M. L.* (2004) Molecular Dynamics Simulation of a Reverse Micelle Self Assembly in Supercritical CO<sub>2</sub> // J. American Chemical Soc. (ACS Publications). 2004. V. 126. P. 10254–10255.

## PECULIARITIES OF THE MOLECULAR DYNAMIC METHOD APPLICATION FOR INVESTIGATION OF THE STRUCTURE OF REVERSE MICELLES AOT

**A. V. Nevidimov**

*Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences  
(IPCP RAS), Moscow*

This work reports on results of comparison of different approaches to molecular dynamics simulation of reverse micelles. The first approach uses pre-assembled micelle aggregates as initial geometry, whereas the second one considers molecules distributed randomly at start.

*Keywords:* molecular dynamics, reverse micelle, AOT.

---

**Nevidimov Alexander Vladimirovich** — Postgraduate student, e-mail: nevidimovsasha@yandex.ru.

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РАЗДЕЛИТЕЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГАЗОЖИДКОСТНОЙ МЕМБРАННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ $\text{CO}_2$ ИЗ ГАЗОВЫХ СМЕСЕЙ

**М. Г. Шалыгин, В. В. Тепляков**

*Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН  
(ИНХС РАН), Москва*

В работе представлена математическая модель массопереноса в газожидкостной мембранной системе, предназначенной для разделения  $\text{CO}_2$ -содержащих газовых смесей типа биогаза и биоводорода. Модель использована для теоретического исследования зависимости газоразделительных характеристик системы от скорости течения жидкого абсорбента, скорости подачи исходной газовой смеси, концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной газовой смеси и проницаемости мембраны.

*Ключевые слова:* биогаз, выделение  $\text{CO}_2$ , газожидкостная мембранная система, моделирование.

### Введение

В настоящее время проблема извлечения  $\text{CO}_2$  из различных газовых смесей становится всё более актуальной, что связано как с попытками уменьшить эмиссию  $\text{CO}_2$  в атмосферу вследствие сжигания ископаемого топлива, так и с разработкой технологий получения энергоносителей из возобновляемых источников. Примером таких технологий могут служить процессы получения метана и водорода путём биологической переработки органических отходов в биореакторах. Метан и водород, получаемые по такой технологии, выходят из биореактора в составе газовых смесей, содержащих до 50 % об.  $\text{CO}_2$  (Самуилов, Олескин, 1994; Тарасов, Лотоцкий, 2006), который является побочным продуктом жизнедеятельности бактерий. Эти смеси принято называть биогазом ( $\text{CH}_4 + \text{CO}_2$ ) и биоводородом ( $\text{H}_2 + \text{CO}_2$ ). Производство тепловой и электроэнергии из биогаза или биоводорода представляет интерес для фермерских хозяйств, удалённых от центров электро- и газоснабжения.

На выходе из биореактора биогаз и биоводород имеют следующие характеристики: невысокое давление (до 0,5 ати), влажность ~100 %, присутствие примесей, таких как  $\text{H}_2\text{S}$  и  $\text{NH}_3$ , непостоянные во времени состав и величина потока. В связи с этим, для возможности дальнейшего применения получаемых биогаза и биоводорода в качестве энергоносителей, возникает необходимость выделения целевых компонентов (метана и водорода) из газовой смеси.

---

**Шалыгин Максим Геннадьевич** — старший научный сотрудник, канд. хим. наук, e-mail: mshalygin@ips.ac.ru.

**Тепляков Владимир Васильевич** — заведующий лабораторией, д-р хим. наук, проф., e-mail: tepl@ips.ac.ru.

Традиционно для решения подобных задач применяют стандартные методы химической технологии: криогенный, адсорбционный, абсорбционный и т. д.

Криогенный метод разделения основан на использовании разности температур конденсации различных компонентов газовой смеси, в связи с чем он имеет очень высокую энергоёмкость и крайне неэффективен при небольших масштабах.

Адсорбционный метод разделения основан на селективной сорбции компонентов газовой смеси на поверхности адсорбента. Он включает стадию компремирования газовой смеси на входе в систему либо вакуумирование на выходе системы. В связи с необходимостью регенерации адсорбента разделение осуществляется циклически. Данный метод показывает высокую эффективность разделения при высоких (70...80 %) концентрациях водорода в исходной смеси (*Sircar, Golden, 2000*). Кроме того, присутствие в газовой смеси большого количества паров воды и примесей существенно снижает сорбционную ёмкость адсорбента по отношению к  $\text{CO}_2$ , что ухудшает характеристики системы, поэтому биогаз и биоводород должны пройти дополнительно стадию осушки и очистки от примесей перед подачей в адсорбционную систему.

Абсорбционный метод разделения основан на селективном поглощении одного из компонентов газовой смеси жидким абсорбентом. Разделительная система, как правило, состоит из абсорбера, где при прямом контакте газовой и жидкой фаз происходит поглощение  $\text{CO}_2$ , и десорбера, где  $\text{CO}_2$  выделяется из жидкой фазы (регенерация абсорбента). Достоинствами этого метода по сравнению с адсорбционным является непрерывность процесса разделения и его эффективность даже при высоких концентрациях  $\text{CO}_2$  в исходной смеси. К недостаткам метода можно отнести неопределённую площадь межфазного контакта, взаимное проникновение фаз, существенно ограниченный диапазон и жесткую взаимосвязь потоков газа и жидкого абсорбента, невысокую удельную поверхность межфазного контакта (порядка  $10^2 \text{ м}^2/\text{м}^3$ ) и высокое входное давление для разделяемой смеси.

В случае разделения биогаза и биоводорода для обеспечения экономической целесообразности разделительная система должна иметь низкое энергопотребление, т. е. в системе, по возможности, должны отсутствовать стадии компремирования и фазовые переходы. Поэтому рассмотренные методы оказываются не применимы. В данной работе для решения задачи разделения биогаза и биоводорода предлагается использовать газожидкостную мембранную систему на основе мембранных контакторов (МК). В газожидкостном МК газовая и жидкая фазы разделены мембраной, через которую происходит массообмен между фазами (рис. 1). Принцип разделения аналогичен используемому в абсорбционном методе — селективное поглощение одного из компонентов газовой смеси жидким абсорбентом. Между тем, МК сочетают достоинства абсорбционных и мембранных методов разделения — с одной стороны, это высокая селективность разделения и широкий спектр известных абсорбентов для  $\text{CO}_2$ , с другой — известная геометрия и площадь межфазного контакта, высокая удельная поверхность массообмена (порядка  $10^3 \text{ м}^2/\text{м}^3$ ) и отсутствие взаимного

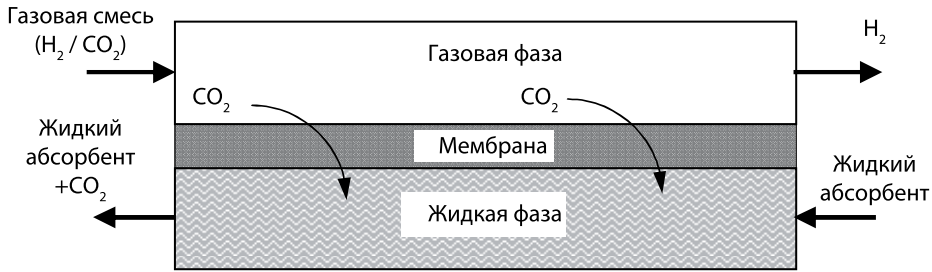


Рис. 1. Устройство и принцип работы газожидкостного мембранного контактора

проникновения фаз. Однако мембрана вносит дополнительное сопротивление в процесс массопереноса между газовой и жидкой фазами и поэтому может оказывать значительное влияние на разделительные характеристики всей системы.

Мембраны, применяемые в МК, могут быть как пористыми, так и непористыми (рис. 2). Проницаемость пористых мембран, как правило, на порядки превосходит проницаемость непористых мембран, т. е. сопротивление массопереносу в пористых мембранах существенно ниже. Недостатком пористых мембран является прямой контакт пор с жидкой фазой, что может привести к заполнению пор жидкостью и существенному увеличению сопротивления массопереносу (рис. 2в). В случае применения пористых мембран необходимо выбирать несмачиваемый в данном абсорбенте материал (например, гидрофобные мембраны для работы с абсорбентами на основе водных растворов). Необходимо также постоянно контролировать перепад давления между газовой и жидкой фазами, так как при превышении порогового значения жидкость проникнет в поры. Кроме того, ввиду высокой реакционной активности хемосорбентов  $\text{CO}_2$ , поверхность гидрофобной мембраны со временем гидрофилизуется, что также способствует заполнению пор мембраны жидкостью. Применение в МК непористой мембраны исключает проникновение жидкой фазы в подложку мембраны. Несмотря на то, что уровень проницаемости непористых мембран значительно ниже, в ряде случаев он может оказаться достаточным для эффективного функционирования разделительной системы. Например, оценка проницаемости пористой мембраны (толщина 100 мкм, пористость 70 %, извилистость пор 1,2) с порами, наполовину заполненными водой (см. рис. 2в), даёт

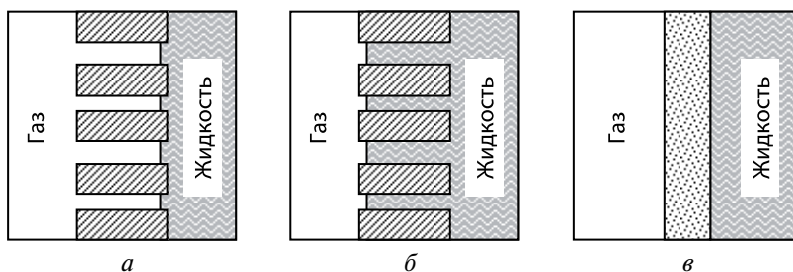
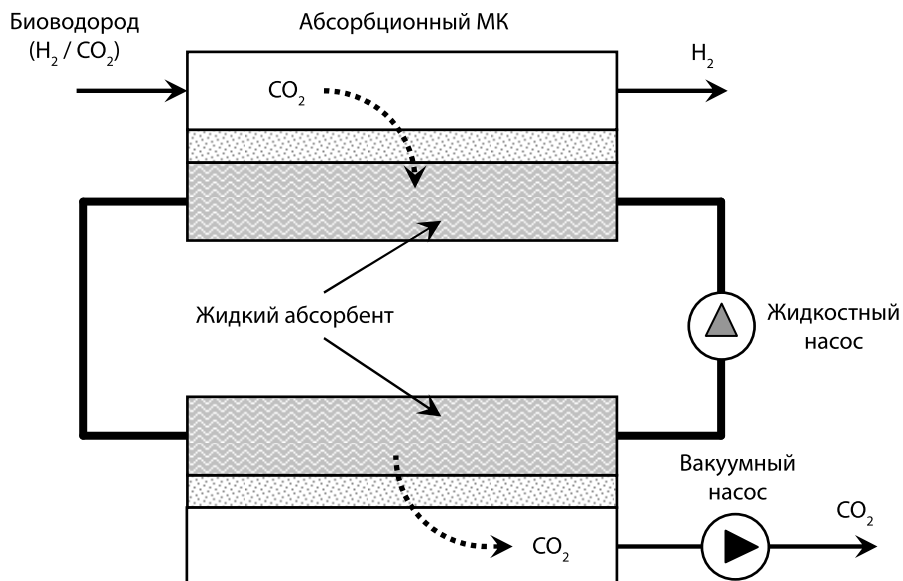


Рис. 2. Мембранный контактор с пористыми (а, б) и непористыми (в) мембранами





**Рис. 3.** Газоразделительная система на основе мембранных контакторов с непористыми мембранами

для  $CO_2$  значение  $70 \text{ л}/(\text{м}^2 \cdot \text{ч} \cdot \text{атм})$ , в то время как непористая асимметричная мембрана на основе поливинилтриметилсилана (ПВТМС) имеет проницаемость по  $CO_2$ , равную  $1600 \text{ л}/(\text{м}^2 \cdot \text{ч} \cdot \text{атм})$ . Таким образом, при проектировании разделительной системы крайне важно определить влияние газотранспортных характеристик мембраны на процесс разделения.

Целью данной работы являлось построение математической модели газоразделительной системы на основе МК с непористыми мембранами (рис. 3) и теоретическое изучение зависимости её газоразделительных характеристик при выделении энергоносителей из биогаза и биоводорода от таких параметров, как скорость течения жидкого абсорбента, скорость подачи исходной газовой смеси, концентрация  $CO_2$  в исходной газовой смеси и проницаемость мембраны. В качестве жидкого абсорбента был выбран водный раствор карбоната калия ( $K_2CO_3$ ), который является классическим хемосорбентом  $CO_2$ , используемым в промышленности. Его достоинствами являются доступность, нетоксичность, отсутствие деградации, хорошо изученный механизм реакции с  $CO_2$ , известные величины констант равновесия и скорости химических реакций.

### ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Перенос газа в абсорбционном МК состоит из следующих стадий: диффузии в газовой фазе к поверхности мембраны и через мембрану, диффузионного и конвективного переноса в жидкой фазе, сопровождаемого (для реагирующего компонента) или нет (для инертного компонента) химической реакцией.

Перенос компонентов в десорбционном МК осуществляется в обратном порядке. Учитывая, что описание массопереноса в общем случае является сложной гидро- и термодинамической задачей (*Дытнерский* и др., 1991), для упрощения математических выражений были введены следующие допущения:

- 1) обеспечивается изотермичность процесса;
- 2) в газовой фазе реализуется режим идеального вытеснения;
- 3) толщина жидкофазного канала много меньше его длины и ширины;
- 4) обеспечивается ламинарный режим течения жидкой фазы;
- 5) влиянием продольной (в направлении оси  $y$ ) диффузии в жидкой фазе можно пренебречь;
- 6) в мембранах мгновенно устанавливается стационарный процесс газопереноса;
- 7) изменение концентраций компонентов в результате диффузии и химических реакций не влияет на коэффициенты диффузии и растворимости компонентов;
- 8) летучими являются только компоненты газовой смеси;
- 9) изменение объема жидкой фазы при абсорбции летучих компонентов пренебрежимо мало;
- 10) растворение летучих компонентов в мембранах и жидкой фазе происходит по закону Генри;
- 11) отсутствует градиент давления в газовой фазе;
- 12) газ обладает свойствами идеального газа.

На рис. 4\* показаны схема и система координат, используемые при построении математической модели.

Механизм химического взаимодействия  $\text{CO}_2$  с водным раствором карбоната калия ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) можно найти в ряде работ (*Danckwerts, Sharma, 1966; Otto, Quinn, 1971; Suchdeo, Schultz, 1974; Lee et al., 2001; Dindore et al., 2005; Cenis et al., 2005*). При его математическом описании учитываются следующие реакции, контролирующие образование (либо расход) компонентов:



Кроме того, учитываются ещё две реакции, скорость протекания которых гораздо выше, поэтому вводится допущение о том, что их реагенты всегда находятся в равновесии:



\* Условные обозначения к рис. 4 и далее по тексту — к рисункам, формулам, таблицам — приведены на с. 90–91.

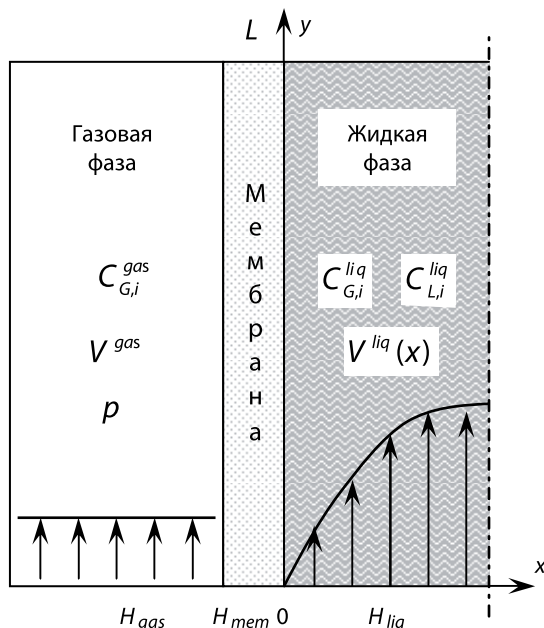


Рис. 4. Схема мембранного контактора и система координат, используемые в математической модели



Результирующая реакция  $\text{CO}_2$  с раствором карбоната калия выглядит следующим образом:



В приведённом описании предполагается, что коэффициенты активности всех компонентов равны единице. Выражения, позволяющие найти значения констант скорости реакций и констант равновесия, приведены в табл. 1.

Разделяемая смесь, например, биоводород, подается в газовую фазу. Вследствие того, что перенос различных компонентов смеси зависит от свойств мембран и жидкого абсорбента по отношению к ним, будет происходить разделение компонент, а значит, их концентрация будет изменяться в направлении оси  $y$ . Поток компонента смеси в газовой фазе пропорционален его концентрации и общему потоку (допущение «2»). Уменьшение потока компонента в газовой фазе происходит за счет его диффузии через мембрану. Принимая во внимание допущения «2» и «6», уравнение материального баланса для газовой фазы можно записать как:

$$\frac{\partial J_{G,i}^{gas}(y)}{\partial y} = BD_{G,i}^{mem} \frac{C_{G,i}^{mem}(0, y) - C_{G,i}^{mem}(-H_{mem}, y)}{H_{mem}} \tag{6}$$

**Таблица 1.** Значения констант скорости реакций и констант равновесия в системе  $\text{CO}_2$  – водный раствор карбоната калия

| Кон-станта | Выражение для расчёта  | Единица измерения                 | Ссылка   |
|------------|--|-----------------------------------|--|
| $k_1$      | $\log_{10} k_1 = 329,85 - 110,541 \log_{10} T - 17265,4/T$   | 1/с                               | <i>Danckwerts, Sharma, 1966</i>  |
| $k_2$      | $\log_{10} k_2/k_2^\infty = 0,08I,$<br>$\log_{10} k_2^\infty = 13,635 - 2895/T,$<br>$\log_{10} k_2^\infty = 11,916 - 2382/T,$<br>$\log_{10} k_2^\infty = 8,916 - 2383/T$ | л/(моль·с)                        | <i>Rahimpour, Kashkooli, 2004</i><br><i>Danckwerts, Sharma, 1966</i><br><i>Dindore et al., 2005</i><br><i>Cents et al., 2005</i> |
| $K_1$      | $\log_{10} K_1 = 14,843 - 0,03279T - 3404,7/T$   | моль/л                            | <i>Danckwerts, Sharma, 1966</i>  |
| $K_2$      | $K_2 = K_1/K_W$  | л/моль                            | <i>Danckwerts, Sharma, 1966</i>  |
| $K_C$      | $\log_{10} K_C^\infty = 6,498 - 0,0238T - 2902,4/T$  | моль/л                            | <i>Danckwerts, Sharma, 1966</i>  |
| $K_W$      | $\log_{10} K_W = -23,5325 + 0,03184T,$<br>$\log_{10} K_W = 61,2062 - 22,477 \log T - 5839,5/T$   | моль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup> | <i>Lee et al., 2001</i><br><i>Tsonopoluos et al., 1976</i>   |

Согласно допущениям «4», «5», «7» и «9», перенос компонентов в жидкой фазе осуществляется за счет диффузии в направлении оси  $x$  и конвекции в направлении оси  $y$ . Кроме того, в жидкой фазе возможно протекание химической реакции между  $\text{CO}_2$  и раствором. Тогда перенос компонентов в жидкой фазе можно представить следующей системой уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} D_{G,i}^{liq} \frac{\partial^2 C_{G,i}^{liq}(x,y)}{\partial x^2} = V^{liq}(x) \frac{\partial C_{G,i}^{liq}(x,y)}{\partial y}, \\ D_{\text{CO}_2}^{liq} \frac{\partial^2 C_{\text{CO}_2}^{liq}(x,y)}{\partial x^2} = V^{liq}(x) \frac{\partial C_{\text{CO}_2}^{liq}(x,y)}{\partial y} - R_{\text{CO}_2}^{liq}(x,y), \\ D_{\text{CO}_3^{2-}}^{liq} \frac{\partial^2 C_{\text{CO}_3^{2-}}^{liq}(x,y)}{\partial x^2} = V^{liq}(x) \frac{\partial C_{\text{CO}_3^{2-}}^{liq}(x,y)}{\partial y} - R_{\text{CO}_2}^{liq}(x,y), \\ D_{\text{HCO}_3^-}^{liq} \frac{\partial^2 C_{\text{HCO}_3^-}^{liq}(x,y)}{\partial x^2} = V^{liq}(x) \frac{\partial C_{\text{HCO}_3^-}^{liq}(x,y)}{\partial y} + 2R_{\text{CO}_2}^{liq}(x,y), \end{array} \right. \quad (7)$$

где

$$R_{\text{CO}_2}^{liq} = C_{\text{HCO}_3^-}^{liq} \left( k_{-1} K_C K_W \frac{C_{\text{HCO}_3^-}^{liq}}{C_{\text{CO}_3^{2-}}^{liq}} + k_{-2} \right) - C_{\text{CO}_2}^{liq} \left( k_1 + k_2 \frac{C_{\text{CO}_3^{2-}}^{liq}}{K_C C_{\text{HCO}_3^-}^{liq}} \right). \quad (8)$$

Из допущений «3» и «4» следует, что функция распределения скорости жидкой фазы поперек жидкостного канала имеет параболический профиль и может быть записана в виде

$$V^{liq}(x) = \frac{6V_{aver}^{liq}}{H_{liq}^2} x(H_{liq} - x). \quad (9)$$

Ниже приведены граничные условия. Концентрация компонента в мембране на границе с газовой фазой пропорциональна его парциальному давлению в газовой фазе (допущение «10»):

$$C_{G,i}^{mem}(-H_{mem}, y) = p S_{G,i}^{mem} J_{G,i}^{gas}(y) \left( \sum_i J_{G,i}^{gas}(y) \right)^{-1}, \quad (10)$$

Поступающий в модуль жидкий абсорбент в общем случае может содержать как нелетучие, так и летучие компоненты, например, частично оставшиеся после регенерации носителя:

$$C_i^{liq}(x, 0) = \bar{C}_i^{liq}. \quad (11)$$

Так как в допущениях заложено выполнение закона Генри, на границах мембрана – жидкая фаза будет выполняться соотношение

$$\frac{C_{G,i}^{liq}(0, y)}{S_{G,i}^{liq}} = \frac{C_{G,i}^{mem}(0, y)}{S_{G,i}^{mem}}. \quad (12)$$

Из условия отсутствия накопления компонентов на границе раздела мембрана – жидкая фаза следует равенство потоков летучих компонентов с обеих сторон границы:

$$D_{G,i}^{liq} \left. \frac{\partial C_{G,i}^{liq}(x, y)}{\partial x} \right|_{x=0} = D_{G,i}^{mem} \left. \frac{\partial C_{G,i}^{mem}(x, y)}{\partial x} \right|_{x=0}. \quad (13)$$

Нелетучие компоненты (ионы раствора) не могут покинуть жидкую фазу, следовательно, на границе мембрана – жидкая фаза их потоки равны нулю:

$$\left. \frac{\partial C_{L,i}^{liq}(x, y)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0. \quad (14)$$

Приведённое описание является математической моделью газожидкостного МК и может быть применено для расчёта его газоразделительных характеристик при известных значениях таких величин, как коэффициенты диффузии, коэффициенты растворимости, константы скорости реакций. Полученная система уравнений является нелинейной и не может быть решена аналитически. Для решения системы был применён метод конечных разностей. В табл. 2 приведены выражения, позволяющие рассчитать коэффициенты диффузии и растворимости  $\text{CO}_2$ .

Для проведения расчётов была создана программа, позволяющая решать одновременно две системы дифференциальных уравнений, описывающие массоперенос в абсорбционном и десорбционном модулях разделительной системы,

представленной на рис. 3, с взаимосвязанными граничными условиями для жидкого абсорбента на входе в модули.

**Таблица 2.** Значения коэффициентов диффузии и растворимость  $\text{CO}_2$  в водном растворе  $\text{K}_2\text{CO}_3$

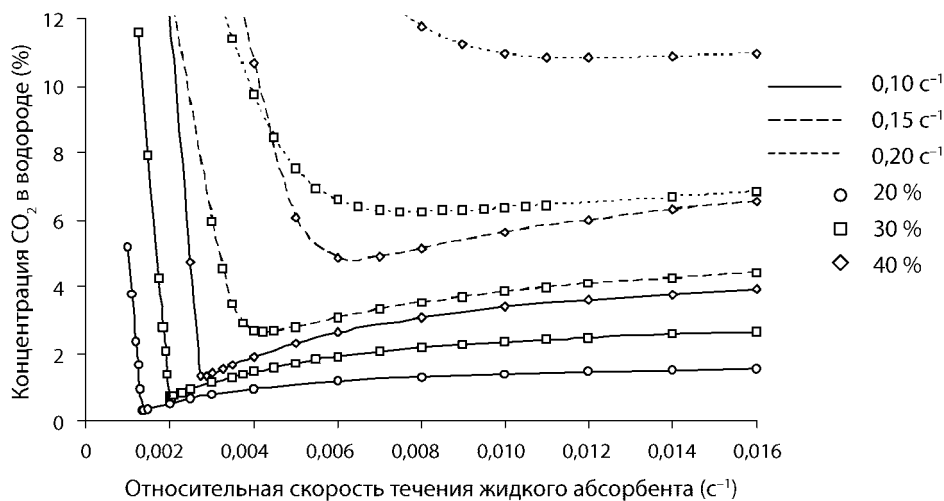
| Константа            | Выражение для расчёта  | Единица измерения          | Ссылка                            |
|----------------------|--|----------------------------|-----------------------------------|
| $D_{\text{CO}_2}$    | $D_{\text{CO}_2}^{\text{liq}} = \frac{0,0235 \cdot \exp(-2119/T)}{(1 + 0,354m)^{0,82}}$  | см <sup>2</sup> /с         | Lee, 2001                         |
| $D_{\text{H}_2}$     | 5,13·10 <sup>-9</sup> (при 20 °С)*<br>3,6·10 <sup>-9</sup> (при 18 °С)*  | м <sup>2</sup> /с          | Рамм, 1976<br>Физические..., 1991 |
| $D_{\text{HCO}_3^-}$ | $D_{\text{HCO}_3^-}^{\text{liq}} = D_{\text{CO}_3^{2-}}^{\text{liq}} = D_{\text{CO}_2}^{\text{liq}} \sqrt{\mu_{\text{CO}_2} / \mu_{\text{HCO}_3^-}}$ | см <sup>2</sup> /с         | Отто, 1971                        |
| $S_{\text{CO}_2}$    | $\log_{10} S_{\text{CO}_2}^{\text{liq}} = -5,30 + 1140/T - 0,125m$   | моль/(л·атм)               | Lee et al., 2001                  |
| $S_{\text{CO}_2}$    | 0,74   | моль/(м <sup>3</sup> ·атм) | Рамм, 1976                        |

\* При расчётах значения были скорректированы для соответствующей температуры по формуле  $D(T_2) = D(T_1)T_2\eta(T_1)/(T_1\eta(T_2))$  (Физические..., 1991).

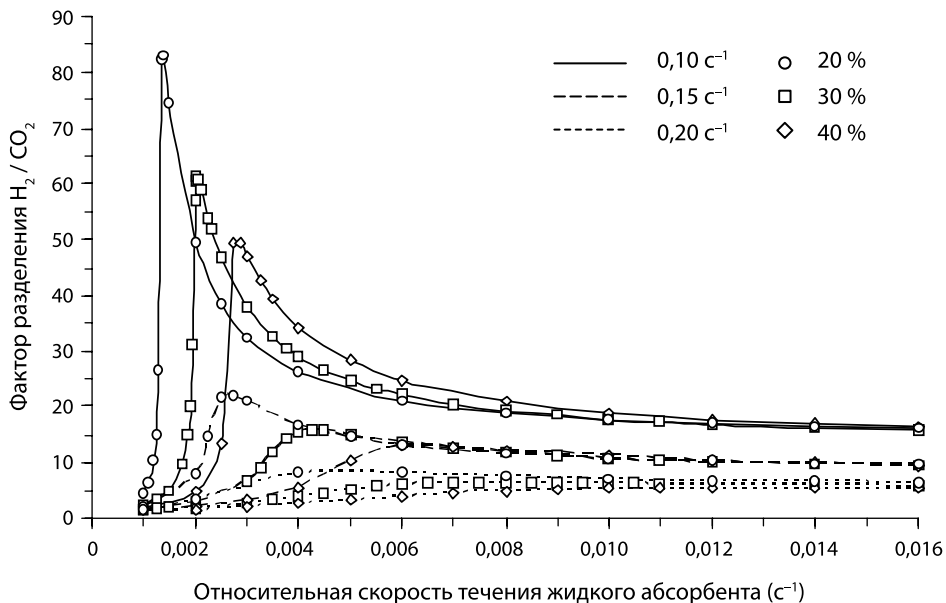
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расчёт проводили при следующих фиксированных параметрах: разделяемая смесь  $\text{H}_2/\text{CO}_2$ ; давление в газовой фазе абсорбционного модуля 1 атм; вакуум в газовой фазе десорбционного модуля; температура системы 60 °С. При этом изучалась зависимость разделительных характеристик системы от следующих переменных параметров: относительной скорости течения жидкого абсорбента (0,001...0,016 с<sup>-1</sup>); относительной скорости подачи исходной газовой смеси (0,1...0,2 с<sup>-1</sup>); концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной газовой смеси (20, 30 и 40 %); проницаемости мембран (340...3600 л/(м<sup>2</sup>·ч·атм)). Полученные зависимости концентрации  $\text{CO}_2$  в водороде на выходе системы (рис. 5), фактора разделения  $\text{H}_2/\text{CO}_2$  (рис. 6) и степени извлечения  $\text{CO}_2$  (рис. 7) показывают, что ключевым параметром, позволяющим оптимизировать разделительные свойства системы, является скорость течения жидкого абсорбента. Путём изменения скорости можно получить оптимальные результаты разделения для каждого конкретного набора других параметров. При этом обеспечиваются наилучшие характеристики по всем показателям: минимальная концентрация  $\text{CO}_2$  в водороде, максимальный фактор разделения, максимальная степень извлечения  $\text{CO}_2$ .

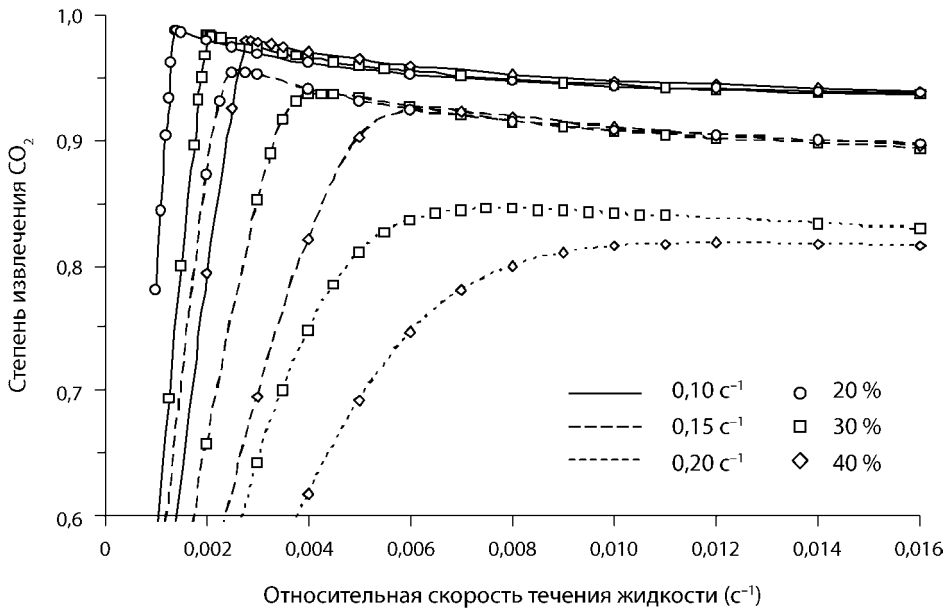
Оптимальные значения скорости течения абсорбента соответствуют положению экстремумов на приведённых зависимостях. Так, из рис. 5 видно, что при концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной смеси 30 % и относительной скорости подачи смеси 0,1 с<sup>-1</sup> оптимальная скорость течения абсорбента соответствует



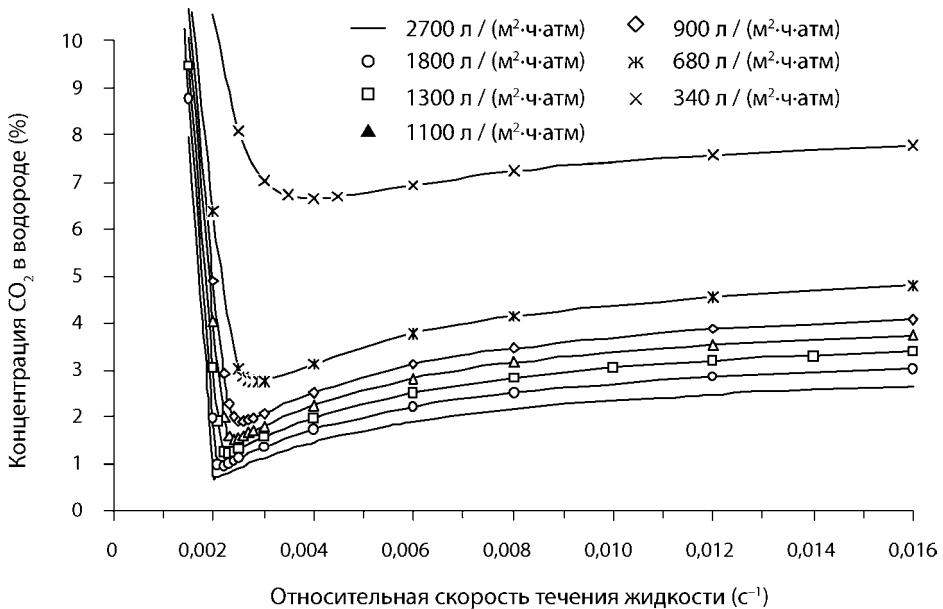
**Рис. 5.** Зависимость концентрации CO<sub>2</sub> в выходном потоке водорода от относительной скорости течения жидкого абсорбента при относительной скорости подачи исходной смеси в модуль и концентрации CO<sub>2</sub> в исходной смеси



**Рис. 6.** Зависимость фактора разделения H<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> от относительной скорости течения жидкого абсорбента при относительной скорости подачи исходной смеси в модуль и концентрации CO<sub>2</sub> в исходной смеси



**Рис. 7.** Зависимость степени извлечения  $\text{CO}_2$  от относительной скорости течения жидкого абсорбента при относительной скорости подачи исходной смеси в модуль и концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной смеси



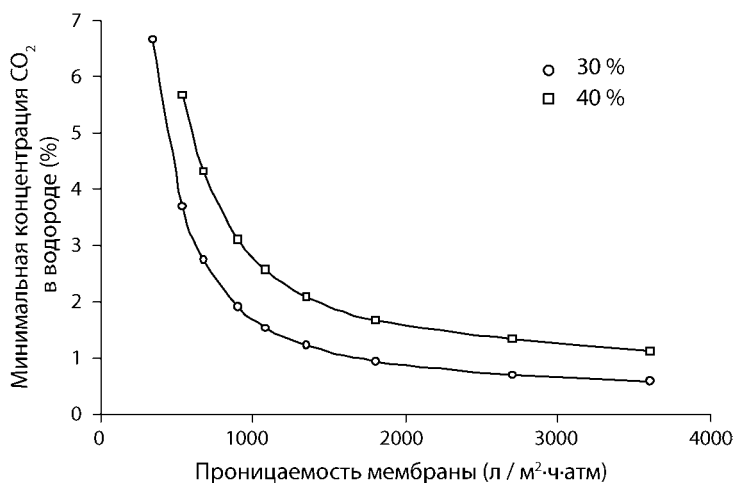
**Рис. 8.** Зависимость концентрации  $\text{CO}_2$  в выходном потоке водорода от скорости течения жидкого абсорбента и проницаемости мембраны при концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной смеси 30 % и относительной скорости подачи исходной смеси 0,1  $\text{s}^{-1}$



$0,002 \text{ с}^{-1}$  и на выходе системы концентрация  $\text{CO}_2$  в выходном потоке водорода равна 7 %. Увеличение концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной смеси до 40 % приводит к росту концентрации  $\text{CO}_2$  в водороде до 12 %, поскольку минимум функции в этом случае сдвигается в сторону больших значений скорости абсорбента. При увеличении скорости абсорбента до  $0,0028 \text{ с}^{-1}$  концентрация  $\text{CO}_2$  в водороде падает до 1,3 %. Приведённый пример демонстрирует «гибкость» разделительной системы на основе МК, поскольку скорость жидкого абсорбента может быть установлена независимо от скорости исходной смеси и других параметров, что невозможно в традиционном абсорбционном процессе. Таким образом, благодаря возможности регулирования скорости абсорбента, рассмотренная система позволяет добиться эффективного разделения газовой смеси в случае варьирования её состава и входящего потока. Последнее характерно для большинства биореакторов.

Полученные теоретические зависимости также позволяют определить границы значений параметров, например, максимальную скорость подачи исходной смеси, если заданы требования к разделительным характеристикам, например, максимально допустимой концентрации  $\text{CO}_2$  в выходном потоке водорода или минимальной степени извлечения  $\text{CO}_2$ .

Влияние проницаемости мембраны на концентрацию  $\text{CO}_2$  в выходном потоке водорода показано на рис. 8. Уменьшение проницаемости мембраны ведёт к повышению концентрации  $\text{CO}_2$ , что связано с возрастанием сопротивления массопереносу и падению абсорбционного (и десорбционного) потока  $\text{CO}_2$ . При этом минимум концентрации незначительно сдвигается в сторону больших значений скорости абсорбента. Подобные зависимости получаются и при другой концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной смеси.



**Рис. 9.** Зависимость минимальной концентрации  $\text{CO}_2$  в выходном потоке водорода от проницаемости мембраны при различной концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной смеси, относительная скорость подачи исходной смеси —  $0,1 \text{ с}^{-1}$

Пользуясь зависимостью, представленной на рис. 8, можно получить зависимость минимально достижимой концентрации  $\text{CO}_2$  в выходном потоке водорода от проницаемости мембраны (рис. 9). Такая зависимость наглядно демонстрирует влияние проницаемости мембраны на разделительные характеристики всей системы. Видно, что при уменьшении проницаемости мембраны ниже  $1500 \text{ л}/(\text{м}^2 \cdot \text{ч} \cdot \text{атм})$  происходит резкий рост концентрации  $\text{CO}_2$  в выходном потоке водорода независимо от концентрации  $\text{CO}_2$  в исходной смеси. Таким образом, полученные результаты позволяют установить требование к минимальному уровню проницаемости мембраны, которая может быть использована в рассматриваемой разделительной системе.

### Заключение

Теоретическое исследование разделительных характеристик газожидкостной мембранной системы на основе мембранных контакторов показало, что она может быть успешно применена для разделения таких газовых смесей, как биогаз и биоводород. Полученные зависимости демонстрируют возможность реализации эффективного разделения, когда состав газовой смеси и её поток варьируются в широких пределах. Зависимости также могут быть использованы для определения границ значений параметров, если известны требования к разделительным характеристикам системы. Показано, что проницаемость мембраны существенно влияет на характеристики системы, а полученные зависимости позволяют установить требования к минимальному уровню проницаемости мембраны.

Даная работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 07-03-00752а), проекта IP FP6 N. 019825-(SES6) “HYVOLUTION”, Госконтракта № 02.526.11.6010.

### Условные обозначения

- $B$  ширина модуля [м];  
 $C$  концентрация [кмоль/м<sup>3</sup>];  
 $D$  коэффициент диффузии [м<sup>2</sup>/с];  
 $H$  толщина (в направлении оси  $x$ ) [м];  
 $J$  поток [кмоль/с];  
 $k_1, k_{-1}$  константы скорости прямой и обратной химической реакции (1);  
 $k_2, k_{-2}$  константы скорости прямой и обратной химической реакции (2);

$$K_1 = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \quad \text{константа равновесия химической реакции (1);}$$

$$K_2 = \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2][\text{OH}^-]} \quad \text{константа равновесия химической реакции (2);}$$

$$K_C = \frac{[\text{CO}_3^{2-}][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{HCO}_3^-]} \quad \text{константа равновесия химической реакции (3);}$$

$$K_W = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] \quad \text{константа равновесия химической реакции (4);}$$

$$K_{OV} = \frac{[\text{HCO}_3^-]^2}{[\text{CO}_2][\text{CO}_3^{2-}]} \quad \text{константа равновесия химической реакции (5);}$$

$L$  длина модуля [м];

$p$  давление [Па];

$R$  скорость образования (расхода) компонента [кмоль/(м<sup>3</sup>·с)];

$S$  коэффициент растворимости газа [кмоль/(м<sup>3</sup>·Па)];

$T$  температура [К];

$V$  скорость [м/с];

$x$  поперечная координата [м];

$y$  продольная координата [м];

$\eta$  динамическая вязкость [Па·с];

$\mu$  молярная масса [кг/кмоль].

Индексы:

*aver* средний;

*gas* газовая фаза;

*mem* мембрана;

*liq* жидкая фаза;

*i*  $i$ -й компонент;

$G$  летучий компонент (газ);

$L$  нелетучий компонент (ион);

$\infty$  бесконечно разбавленный раствор.

## Литература

- Дытнерский Ю. И., Брыков В. П., Каграманов Г. Г. (1991) Мембранное разделение газов. М.: Химия, 1991. 344 с.
- Рамм В. М. (1976) Абсорбция газов. М.: Химия, 1976. 656 с.
- Самуилов В. Д., Олескин А. В. (1994) Технологическая биоэнергетика. М.: МГУ, 1994. С. 134–152.
- Тарасов Б. П., Лотоцкий М. В. (2006) Водородная энергетика: прошлое, настоящее, виды на будущее // Рос. хим. журн. 2006. Т. 50. № 6. С. 5–8.
- Физические величины: Справочник (1991) / Под ред. И. С. Григорьева. М.: Энергоатомиздат, 1991. 1232 с.
- Cents A. H. G., Brilman D. W. F., Versteeg G. F. (2005) CO<sub>2</sub> Absorption in Carbonate/Bicarbonate Solutions: the Danckwerts-Criterion Revisited // J. Chemical Engineering Science. 2005. V. 60. P. 5830–5835.
- Danckwerts P. V., Sharma M. M. (1966) The Absorption of Carbon Dioxide into Solutions of Alkalis and Amines (with Some Notes on Hydrogen Sulphide and Carbonyl Sulphide) // J. Chemical Engineering. 1966. V. 44. P. CE244–CE280.

- Dindore V. Y., Brillman D. W. F., Versteeg G. F.* (2005) Modeling of Cross-Flow Membrane Contactors: Mass Transfer with Chemical Reactions // *J. Membrane Science*. 2005. V. 255. P. 275–289.
- Lee Y., Noble R. D., Yeomb B., Park Y., Lee K.* (2001) Analysis of CO<sub>2</sub> Removal by Hollow Fiber Membrane Contactors // *J. Membrane Science*. 2001. V. 194. V. 1. P. 57–67.
- Otto N. C., Quinn J. A.* (1971) The Facilitated Transport of Carbon Dioxide Through Bicarbonate Solutions // *J. Chemical Engineering Science*. 1971. V. 26. N. 6. P. 949–961.
- Rahimpour M. R., Kashkooli A. Z.* (2004) Enhanced Carbon Dioxide Removal by Promoted Hot Potassium Carbonate in a Split-Flow Absorber // *J. Chemical Engineering and Processing*. 2004. V. 43. P. 857–865.
- Sircar S., Golden T. C.* (2000) Purification of Hydrogen by Pressure Swing Adsorption // *J. Separation Science and Technology*. 2000. V. 35. N. 5. P. 667–687.
- Suchdeo S. R., Schultz J.* (1974) The Permeability of Gases Through Reacting Solutions: the Carbon Dioxide-Bicarbonate Membrane System // *J. Chemical Engineering Science*. 1974. V. 29. N. 1. P. 13–23.
- Tsonopoluos C., Coulson D. M., Inman L. W.* (1976) Ionization Constants of Water Pollutants // *J. Chemical & Engineering Data*. 1976. V. 21. P. 190–193.

## THEORETICAL INVESTIGATION OF SEPARATION CHARACTERISTICS OF GAS-LIQUID MEMBRANE SYSTEM FOR CO<sub>2</sub>-CONTAINING GAS MIXTURES

**M. G. Shalygin, V. V. Teplyakov**

*A. V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis,  
Russian Academic of Sciences, Moscow*

This work represents the mathematical model of the mass transfer in gas-liquid membrane system for the separation of CO<sub>2</sub>-containing gas mixtures such as biogas and biohydrogen. The model was used for the theoretical study of the system gas separation characteristics dependence on velocity of liquid absorbent, velocity of initial gas mixture, concentration of CO<sub>2</sub> in initial gas mixture and permeance of membrane.

*Keywords:* biogas, recovery of CO<sub>2</sub>, gas-liquid membrane system, modeling.

---

**Shalygin Maksim Gennadievich** — Principal scientist, Ph. D., e-mail: mshalygin@ips.ac.ru.  
**Teplyakov Vladimir Vasilievich** — Head of laboratory, Doctor of sciences, e-mail: tepl@ips.ac.ru.

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОКЛАСТЕРОВ

А. В. Можаяев<sup>1</sup>, А. В. Проказников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Ярославский государственный университет  
им. П. Г. Демидова (ЯрГУ)*

<sup>2</sup> *Ярославский филиал Физико-технологического института  
РАН (ЯФ ФТИ)*

Разработана и реализована дискретная компьютерная трехмерная модель многостадийных процессов формирования пористых кластеров в кристаллической матрице. Создан пакет компьютерных программ, моделирующих динамические процессы формирования кластеров в глубине кристаллов с учетом процессов, происходящих на поверхности, приложенных внешних полей, а также химических реакций, сопровождающих эти процессы. Морфологическая картина формируемых пор соотнесена с закономерностями, связанными с формой вольтамперной характеристики процесса анодирования.

*Ключевые слова:* компьютерное моделирование, случайное блуждание, алгоритмы, пористый кремний, формирование кластеров, потенциальное поле.

### Введение

В последнее время проявляется неизменный интерес к изучению и использованию в различных технологиях низкоразмерных структур с рядом необычных свойств, которыми не обладал исходный материал. В перечень наиболее простых возможностей формирования подобных структур с пониженной размерностью входят анодирование ряда полупроводников и металлов в режиме порообразования или их химическая обработка в специальных составах, приводящие к образованию пористого пространства, которое содержит кластеры квантовых размеров.

Закономерности процессов формирования структур пониженной размерности тесным образом связаны с явлениями, описываемыми случайными блужданиями различных физических объектов. Явления случайного блуждания в трехмерном пространстве, когда частицы формируют кластеры в определенных местах, представляют интерес как с точки зрения изучения общих свойств образования кластеров, так и в плане практического применения. С точки зрения фундаментального значения задача о случайных блужданиях тесно связана, например, с проблемой фазовых переходов. Интересной является также задача, когда помимо случайного блуждания имеет место движение в выделенном направлении, обусловленное приложенным внешним полем. В частности, это наблюдается при формировании как кластеров, так и сплошных слоев

---

Можаяев Алексей Владиславович — аспирант, e-mail: lxmzhv@gmail.com.

Проказников Александр Владимирович — профессор, д-р физ.-мат. наук, e-mail: prokaznikov@mail.ru.

при осаждении металлов из растворов солей, а также при кластеризации ионно-синтезированных структур в ходе отжига. Как показывает эксперимент, физические свойства кластеров зависят от условий их формирования (Nallet et al., 1996; Aravamudhan et al., 2007), поэтому вызывает интерес более детальное изучение воздействия различных параметров на свойства как пористых, так и созданных на их основе металлических кластеров, прежде всего на их рост и размер. Подобный интерес диктуется в настоящее время, прежде всего, стремлением создать объекты нанометровых размеров с заданными свойствами. Следует отметить, что физические закономерности, проявляющиеся на этих масштабах, отличаются от закономерностей для макрообъектов.

В настоящее время большое число физических и математических проблем решаются методами компьютерного моделирования в силу того, что достаточно широкий класс задач допускает алгоритмическую формализацию (Пьетронеро, Тозатти, 1988; Федер, 1991; Пайтген, Рухтер, 1993; Ross, 1994). Это означает, что может быть указана строгая последовательность действий, число которых может быть чрезвычайно большим, причем часто окончательный результат предвидеть достаточно сложно. Весьма сложно также бывает получить аналитическую оценку искомого решения. Ряд часто используемых алгоритмов имеют стохастическую составляющую, что часто делает окончательный результат непредсказуемым. В настоящей работе обсуждаются различные аспекты постановки и решения проблемы математического моделирования физического процесса, связанного с технологией изготовления пористых материалов, в частности, пористого кремния. Основным из изучаемых аспектов является масштабирование шкалы моделирования.

## ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

При моделировании технологических процессов возникает проблема согласования процессов, протекающих на разных масштабах. Подобная ситуация достаточно подробно описана в работах по молекулярной динамике (см. например, Хокни, Иствуд, 1987). Проблема состоит в том, что каждый шаг (такт) компьютерных вычислений может происходить либо на наномасштабах и более малых масштабах, либо на микронных масштабах для пространственных переменных и на временных масштабах от  $\sim 10^{-14}$  с (времена релаксации импульсов электронов при комнатных температурах (Fujita et al., 1965)) до масштабов порядка  $\sim 1$  мин (времена анодирования). Все это приводит к достаточно сложной задаче согласования компьютерных вычислений на разных масштабах в рамках одной модели.

Имеют место ситуации, когда подобного рода проблемы согласования компьютерных вычислений на различных масштабах могут быть успешно преодолены. Прежде всего, это касается задач, связанных с моделированием закономерностей, основанных на алгоритме случайных блужданий (Гулд, Тобочник, 1990), в частности, процессов диффузии. Основная идея разрабатываемого подхода состоит в том, что подобные случайные процессы являются само-

подобными, точнее — самоаффинными, на разных масштабах (Федер, 1991), самоаффинными в том смысле, что пространственные и временные масштабы преобразуются по-разному (Федер, 1991). Процесс хаотического движения молекул абсолютно аналогичен процессу движения броуновской частицы, хотя масштабы происходящих процессов различны (Федер, 1991). То же наблюдается и при моделировании процессов формирования кластеров на основе случайных блужданий, т. е. моделировании процессов ограниченной диффузией агрегации (ОДА) (Пьетронеро, Тозатти, 1988; Федер, 1991). Так, в работах (Smith et al., 1988; Smith, Collins, 1992) моделируются процессы формирования кластеров при порообразовании в кремнии в ходе анодирования в растворах плавиковой кислоты. Результаты моделирования процессов формирования пористого пространства на нанометровых масштабах хорошо согласуются с результатами экспериментов (Chuang et al., 1989). Аналогичные результаты моделирования процессов формирования пористой структуры в кремнии на микронных масштабах также дают хорошее согласие с экспериментом (Каплий и др., 2004а, б). При анализе результатов этих двух циклов работ возникает вопрос о причинах столь хорошего совпадения основных закономерностей, с одной стороны, и сопоставлении модельных объектов с их реальными физическими прообразами. Так, если в цикле работ (Smith et al., 1988; Chuang et al., 1989; Smith, Collins, 1992) со случайно блуждающим объектом, условно названным авторами «реагент», можно сопоставить дырку в полупроводнике (кремнии), то возникает закономерный вопрос, что может быть аналогично сопоставлено со случайно блуждающим объектом микронных размеров из цикла работ (Каплий и др., 2004а, б)? Ответ на этот вопрос будет представлен в настоящей работе.

Как показывает теория случайных блужданий, частица, которая совершает броуновское движение (Квасников, 1987) и делает, например, через равные промежутки времени  $\tau$  независимые шаги вправо или влево, равные соответственно  $\pm a$ , через время  $t$  окажется на расстоянии  $x = na$  от начальной точки с вероятностью, описываемой гауссовым распределением:

$$P_n(N) = \frac{1}{\sqrt{2\pi(\Delta n)^2}} e^{-\frac{(\Delta n)^2}{2(\Delta n)^2}}, \quad (1)$$

где  $N$  — общее количество шагов;  $n$  — расстояние от заданной точки (в шагах), причем  $n = x/a$ ,  $\bar{n} = Np$ ;  $p$  — вероятность прыжка в соседнее положение;  $\Delta n$  — отклонение  $n$  от своего среднего значения  $\bar{n}$ ;  $(\Delta n)^2$  — средний квадрат отклонения.

В трехмерном случае результат получается аналогичным. В одномерной модели вероятность прыжка в соседнюю клетку  $p = 1/2$ , в трехмерной модели также вероятности прыжков одинаковы (Исихара, 1973; Квасников, 1987; Федер, 1991). Более подробно генерация одномерного случайного блуждания на основе распределения Гаусса рассмотрена в работе (Федер, 1991), где случайные

блуждания описываются гауссовой функцией, не изменяющей своих значений после аффинных преобразований масштабов: координаты —  $x' = \lambda^{1/2}x$  и времени —  $t' = \lambda t$ . Эти масштабные преобразования оставляют неизменными функцию гауссового вида, описывающую вероятность нахождения частицы в момент времени  $t$  на расстоянии между  $r$  и  $r + dr$  от исходной точки (Ландау, Лифшиц, 1986):

$$w(r, t)dr = \frac{1}{2\sqrt{\pi D^3 t^3}} e^{-\frac{r^2}{4Dt}} r^2 dr. \quad (2)$$

Таким образом, функция, связанная с вероятностью прыжка в соседнее состояние, инварианта на разных масштабах (Федер, 1991). Можно определить масштабное преобразование электрического заряда  $q$  таким образом, чтобы оставалась неизменной кулоновская сила для различных масштабов при указанном масштабном преобразовании координат. Для этого нужно положить:  $q' = \lambda^{1/2}q$ . Отметим, что в этом случае инвариантным относительно подобных масштабных преобразований остается электрический потенциал. Описанное выше перемасштабирование заряда приводит к перемасштабированию всех величин, в которые входит заряд. Таким образом, для разработки адекватной физической модели, пригодной для различных масштабов, можно использовать перемасштабированные величины. При этом ряд фундаментальных формул и величин останутся инвариантными на различных масштабах.

Для определения величины масштабирующего множителя  $\lambda$  нужно заметить следующее. Теория диффузии, согласно работе (Ландау, Лифшиц, 1986), строится как разложение по малому параметру  $l_0/L_0$ , где  $l_0$  — длина свободного пробега;  $L_0$  — характерный размер системы. Если принять длину свободного пробега равной  $\sim 10$  нм, а характерный размер минимальной ячейки нашей модели  $\sim 10^{-4}$  см, тогда можно получить  $\lambda^{1/2} = L_0/l_0 \approx 10^3$ . Таким образом, можно промасштабировать все величины и проводить моделирование на других, больших масштабах.

В работе (Можаяев и др., 2008) изучался трехмерный случай задачи формирования кластеров в потенциальных полях. Для плоского случая эта проблема была рассмотрена ранее в работах (Каплий и др., 2004а, б). Движение частиц в поле случайных скоростей управляется также приложенным внешним полем и описывается системой обыкновенных уравнений (Кляцкин, Гурарий, 1999):

$$\frac{d\vec{r}}{dt} = \vec{U}(\vec{r}, t), \quad \vec{r}(t_0) = \vec{r}_0, \quad (3)$$

где  $\vec{U}(\vec{r}, t) = \vec{u}_0(\vec{r}, t) + \vec{u}(\vec{r}, t)$ ,  $\vec{u}_0(\vec{r}, t)$  — детерминированная составляющая поля скоростей, а  $\vec{u}(\vec{r}, t)$  — случайная его составляющая. Подобная постановка проблемы для случайного блуждания частицы при наличии приложенного внешнего потенциала обычно приводит к уравнению Фоккера—Планка (Квасников, 1987). Действительно, упорядоченный поток частиц можно записать в виде



$$\rho \vec{u}_0 = -\frac{1}{\gamma} \rho \frac{\partial \Phi}{\partial \vec{r}}, \quad (4)$$

где  $\Phi$  — потенциал внешнего силового поля,  $\gamma = 6\pi R\eta$ ;  $R$  — радиус броуновской частицы;  $\eta$  — динамическая вязкость среды;  $\rho$  — функция распределения  $\rho(t, \vec{r})$ , причем мы используем временную шкалу такую, что  $t \gg \tau$ ;  $\tau$  — время исчезновения информации о начальном состоянии. Заметим, что распределение по импульсам хаотически блуждающей частицы в этой шкале является в любой момент времени максвелловским. Функция распределения в этой шкале зависит только от координат и времени —  $\rho(t, \vec{r})$ . Случайное блуждание с макроскопической точки зрения имеет характер диффузионного процесса, поэтому

$$\rho \vec{u} = -D \frac{\partial \rho}{\partial \vec{r}}. \quad (5)$$

Поскольку функция распределения  $\rho(t, \vec{r})$  должна удовлетворять уравнению непрерывности:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial (\rho \vec{U})}{\partial \vec{r}} = 0, \quad (6)$$

с учетом (3)–(5) приходим к уравнению Фоккера–Планка, которое в равновесном случае имеет в качестве решения больцмановское распределение.

Решение задачи о случайном блуждании на трехмерной решетке приводит к выражению для вероятности  $P_N(\vec{R})$  того, что точка, совершающая случайные блуждания на решетке с единичными векторами  $\vec{e}_i$ , будет после  $N = n_1 + n_2 + n_3$  шагов иметь координату

$$\vec{R} = n_1 \vec{e}_1 + n_2 \vec{e}_2 + n_3 \vec{e}_3 \quad (7)$$

следующего вида (Исихара, 1973):

$$P_N(\vec{R}) = \left( \frac{3}{2\pi N} \right)^{3/2} \exp \left( -\frac{3R^2}{2N} \right), \quad (8)$$

где  $R = |\vec{R}|$ . Таким образом, стандартные подходы (Исихара, 1973) приводят к гауссовому виду распределения вероятности  $P_N(\vec{R})$ . Формула (8) достаточно хорошо описывает процессы случайного блуждания для широкого класса моделей, включая компьютерные модели со случайной длиной шага (Исихара, 1973; Гулд, Тобочник, 1990).

В нашей задаче вблизи одной из границ движения (условно принятой за верхнюю) формируются места скопления образующихся частиц, которые собираются в кластеры. Эти формируемые частицы идентифицируются с порами. Данные частицы порождаются как случайным блужданием одного (или нескольких) из реагентов при наличии внешнего потенциала, так и случайными процессами на границе. Конечные точки случайного блуждания частиц, стартовавших

с противоположной от растущего кластера границы, с определенной вероятностью инициируют формирование точек кластера. Вероятность присоединения частицы различна в разных местах пространства на границе кластера и вычисляется посредством специальной процедуры. В случае преобладания случайной составляющей форма кластера имеет фрактальную структуру и зависит от ряда параметров, например, от типа сетки, по которой происходит блуждание, от вероятности прилипания частицы к кластеру и от других параметров. При наличии внешних полей имеется возможность влиять на случайное движение частиц с целью управления формой образующихся кластеров (Каплий и др., 2004а, б). Определенный интерес представляет собой проблема влияния граничных условий на формируемые кластеры. Таким образом, исследуемая проблема заключается в изучении закономерностей роста порождаемых подобным образом кластеров. В исследуемой задаче учитывается влияние поля растущего кластера на движение частицы, поэтому задача является нестационарной.

Компьютерное моделирование позволяет заниматься определенным кругом задач, характеризующимся наличием стохастической составляющей, решение которых не представляется возможным иными способами. Эти задачи касаются, прежде всего, проблем, когда могут быть сформулированы локальные правила, а глобальные свойства можно получить либо усреднением по ансамблю, либо определением особого вида характеристик (например, вычислением фрактальных размерностей (Федер, 1991)).

В данной работе изучаются закономерности формирования трехмерных кластеров пор в глубине трехмерного кристалла, представленного в виде параллелепипеда, которые растут от плоской грани в глубь кристалла. Область внутри параллелепипеда покрыта кубической сеткой со стороной порядка  $L_0$  ( $L_0 = L/n$ , где  $L$  — толщина образца кремния,  $L = 0,5$  мм;  $n$  — количество разбиений), по которой движутся частицы, имеющие стохастическую компоненту в распределении скоростей, а также компоненту, определяемую детерминированным распределением потенциальных полей. Граничные условия на верхней грани параллелепипеда, моделирующего трехмерный кристалл, связаны с протеканием адсорбционных процессов и определенных химических реакций, как это излагалось в работах (Каплий и др., 2004а, 2005), где явления на поверхности кристалла, помещенного в активную среду, исследовались посредством модели вероятностных клеточных автоматов (Ванаг, 1999). Подобная ситуация происходит в физико-химических процессах, сопровождающих анодирование, электроосаждение, адсорбцию и др. (Пьетронеро, Тозатти, 1988). По сравнению с моделью, рассмотренной в работах (Каплий и др., 2004а, 2005), в настоящей работе добавлено четвертое состояние элементарной ячейки («клетки»), которое она может принимать: либо окисление, либо вступление в иную химическую реакцию перед процессом формирования кластера. Другим дополнительным процессом, включенным в настоящую модель, является приход положительно заряженной дырки из глубины кристалла в соответствии с моделью, рассмотренной в работах (Каплий и др., 2004а, б), что имеет место при анодировании кремния  $n$ -типа. Таким образом, в настоящей работе создана трехмерная дис-

кретная модель, объединяющая результаты предыдущих компьютерных моделей (Каплий и др., 2004а–в, 2005).

Как показывают оценки длины свободного пробега дырки, ее величина, обусловленная подвижностью дырки во внешнем электрическом поле, находится в пределах 0,12...1,2 нм для полей порядка 10...100 В. За счет диффузионного движения дырка проходит расстояния порядка толщины кремниевой пластины 0,5 мм за времена  $\sim 10^{-4}$  с. Если принять во внимание возможное глубокое проникновение ионов фтора  $F^-$  под поверхность кремния в ходе электрохимических реакций растворения кремния (см., например, Prokashnikov, Svetovoy, 2002), то оценки времени жизни иона фтора в потенциальной яме глубиной  $\sim 0,7$  эВ в отсутствие внешнего поля приводят к величине порядка 0,5 с. Приложение внешнего потенциала резко уменьшает время нахождения иона фтора в потенциальной яме и составляет  $\sim 7,2 \cdot 10^{-2}$  с для приложенной внешней разности потенциалов 5 В и  $\sim 2 \cdot 10^{-9}$  с при разности потенциалов 50 В. Как свидетельствуют экспериментальные данные, для условий формирования пористого пространства, реализованных в работе (Lehmann, 1993), когда в ходе анодирования образец кремния непрерывно освещался с обратной стороны интенсивным инфракрасным излучением, время удаления одного атома кремния из кристаллической матрицы в раствор составляло  $\sim 10^{-10}$  с, что является весьма высоким значением. Ввиду того, что кремний прозрачен для инфракрасного диапазона излучения, неравновесные дырки генерировались внутри объема кремниевого кристалла. Темп реакций порообразования лимитировался в (Lehmann, 1993) только вступлением кремния в химические реакции растворения. В нашем случае подсветка с целью генерации дырок, необходимых для участия в электрохимических реакциях, производилась лампой накаливания большой мощности ( $\sim 250$  Вт), так что генерация дырок и их доставка к поверхности лимитировали протекание электрохимических реакций. При использовании этих величин в модельных задачах они должны быть перемасштабированы в случае, если минимальные размеры модельных объектов не совпадают с размерами реальных объектов.

Продемонстрируем, каким образом масштабируются физические параметры модели при переходе на более крупные масштабы. Возьмем в качестве подвижности дырок в кремнии табличные значения  $\mu_p = 600$  см<sup>2</sup>/В·с. Напряженность электрического поля при разности потенциалов 50 В и толщине образцов порядка 0,5 мм имеет порядок  $\sim 10^3$  В/с, при этом для дрейфовой скорости получаем оценку  $v = \mu_p E = 6 \cdot 10^3$  м/с. Типичные плотности токов анодирования (см., например, Lehmann, 1993) составляют  $j \approx 5$  мА/см<sup>2</sup> (или 50 А/м<sup>2</sup>). Из выражения для плотности тока  $j = env$ , где  $n$  — плотность носителей заряда (в данном случае дырок в кремнии  $n$ -типа), находим плотность зарядов  $n = j/(ev)$ . Подставляя в последнюю формулу соответствующие численные значения, вычисляем величины концентрации носителей заряда  $n \approx 5,2 \cdot 10^{10}$  см<sup>-3</sup>, т. е. порядок величины концентрации для носителей заряда в собственном полупроводнике. На основании этого значения для  $n$  находим соответствующую перемасштабированную величину, которая имеет порядок  $n \approx 50$  см<sup>-3</sup>. Для

плотности потока носителей заряда получаем величину  $\sim n^{2/3} \sim 14 \text{ см}^{-2}$ , т. е. с такой плотностью необходимо моделировать поток заряженных частиц в новом масштабе. «Носителями заряда» в данном случае являются перемасштабированные объекты с размерами порядка минимальной ячейки нашего разбиения ( $L_0$ ). Заряд, приписываемый такой «ячейке» (условно ее можно назвать «квазичастицей»), также необходимо перемасштабировать, согласно изложенному выше.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящей работе было проведено компьютерное исследование формируемого слоя кластеров следующим образом. Весь слой сформированных кластеров разбивался на слои определенной толщины, в которых подсчитывалось общее число частиц, принадлежащих кластерам. После этого с помощью специальной программы строился профиль распределения кластерных частиц по глубине. Эта зависимость, согласно сказанному выше, аппроксимировалась гауссовой кривой следующего вида:

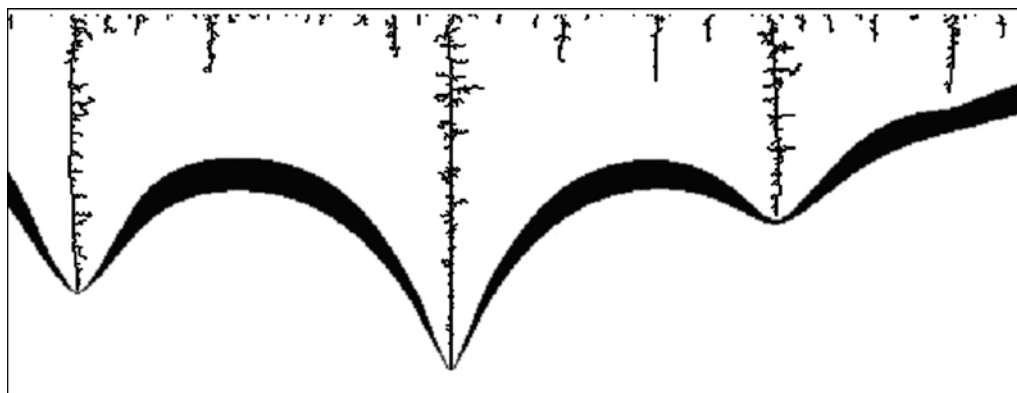
$$f(x) = A \exp \left\{ -\frac{(x - m_x)^2}{2\sigma_x^2} \right\}, \quad (9)$$

где  $x$  — глубина, отсчитанная от поверхности кристалла кремния со стороны электролита;  $m_x$  — математическое ожидание;  $\sigma_x$  — дисперсия распределения;  $A$  — параметр. Как показало компьютерное моделирование, с ростом приложенного потенциала дисперсия распределения (9) убывает, что соответствует более однородному формированию кластеров вследствие их меньшего ветвления.

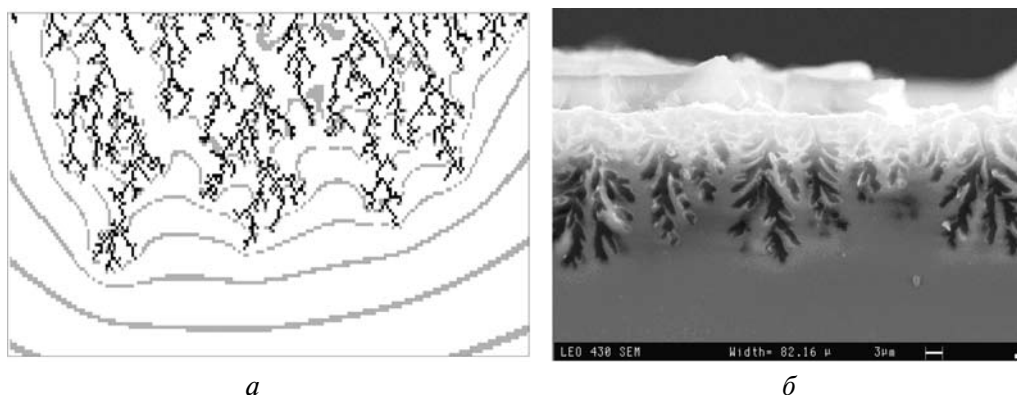
Указанная процедура перемасштабирования физических параметров необходима в случае согласования модельных представлений и реальных вольт-амперных кривых. С целью создания компьютерной модели, адекватной исследуемым физическим процессам, был использован тот факт, что морфология пористой структуры при анодировании кремния  $n$ -типа, где дырки являются основными носителями, определялась положением рабочей точки на вольт-амперной характеристике (ВАХ) процесса анодирования (Бучин, Проказников, 1998). Таким образом, пористый кремний различных типов морфологий образуется при нахождении рабочей точки процесса анодирования на разных участках вольт-амперной кривой. Для моделирования процесса вводится эталонная вольт-амперная характеристика, которая может быть масштабирована с помощью ВАХ для реального процесса. Согласно этой ВАХ прикладываемые напряжения сопоставлялись с определенными плотностями тока (с реальными, взятыми из эксперимента, либо модельными величинами). Эти плотности тока после процедуры перемасштабирования вводились в исследуемую модель. Таким образом, разработанная модель приложима к весьма широкому диапазону физических параметров. В силу универсальной зависимости типа морфо-

логии пористой структуры от положения рабочей точки на ВАХ разработанная модель также имеет достаточно универсальный характер.

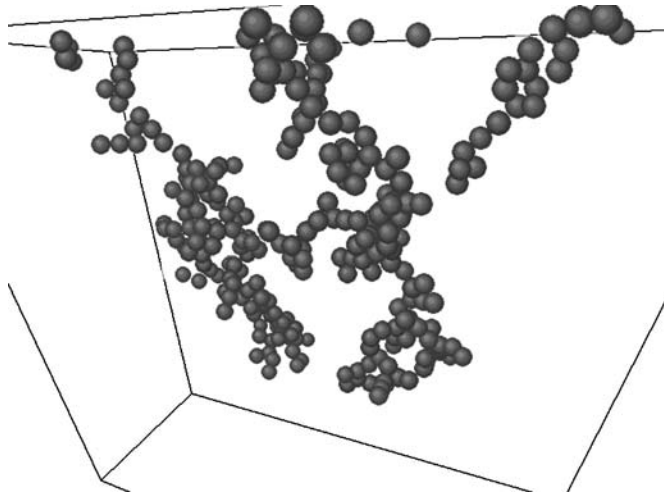
Сформированные в результате компьютерного моделирования структуры имеют, как правило, вид разветвленных дендритов (рис. 1–3), которые при определенных параметрах моделирования являются самоподобными. На рис. 1, 2 приведены двумерные структуры, полученные как моделированием на компьютере, так и экспериментально. На рис. 3 приведена трехмерная структура, полученная с помощью разработанного пакета программ, для чего в эксперименте была применена специальная технология (см. работу *Можжаев*



**Рис. 1.** Двумерная кластерная структура и распределение потенциала в виде эквипотенциальных линий, полученных компьютерным моделированием при линейном падении потенциала внутри поры



**Рис. 2.** Двумерная кластерная структура и распределение потенциала в виде эквипотенциальных линий, полученные компьютерным моделированием (а). Изображение с электронного микроскопа поперечного склола пористой структуры, сформированной при анодировании кристаллической кремниевой пластины в растворе плавиковой кислоты (б)



**Рис. 3.** Результат компьютерного моделирования трехмерного кластера с использованием разработанной компьютерной модели

и др., 2008). Типичная фрактальная размерность трехмерных структур составляла 1,83. Основным внешним управляющим параметром исследуемой модели являлось приложенное напряжение, а основным внутренним — меняющийся потенциал растущих кластеров, распределение которого проиллюстрировано на рисунке в работе (Можаяев и др., 2008). Фрактальная размерность кластеров определялась по формуле (Федер, 1991):

$$D = -\lim_{\xi \rightarrow 0} \frac{\ln(N(\xi))}{\ln(\xi)}, \quad (10)$$

где  $\xi$  — диаметр шаров, которыми покрывается структура,  $N(\xi)$  — минимальное количество шаров с диаметром  $\xi$ , необходимых для покрытия измеряемой структуры.

Для оценки фрактальной размерности получаемых пористых структур применяется метод, состоящий из двух частей. Первая часть заключается в последовательном вычислении пар величин  $\ln(\xi)$  и  $\ln(N(\xi))$  для разных  $\xi$ . В качестве начального  $\xi$  берётся длина ребра клетки разбиения —  $\xi_0$ . Остальные  $\xi$  определяются по формуле:  $\xi_{i+1} = \xi_i 2$ . Увеличение  $\xi$  происходит до тех пор, пока оно не станет большим либо равным половине длины максимального из рёбер параллелепипеда. Таким образом, получается множество точек с координатами  $(-\ln(\xi_i), \ln(N(\xi_i)))$ . Вторая часть заключается в нахождении прямой, наиболее приближенной к этому множеству точек. А именно: ищется такая прямая, сумма квадратов расстояний от которой до точек из указанного множества минимальна. Этот процесс сводится к нахождению точки минимума функции

$$G(a, b, c) = \sum (ax_i + by_i + c)^2, \quad (11)$$

где  $(x_i, y_i)$  —  $i$ -я точка множества;  $a, b, c$  — коэффициенты искомой прямой:  $ax + by + c = 0$ , причём можно считать, что  $a^2 + b^2 = 1$ . После нахождения указанной прямой вычисляем тангенс её угла наклона — это и будет приближенная фрактальная размерность пористой структуры.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Задачи, связанные со случайным блужданием частиц по сетке, носят достаточно общий характер и охватывают широкий спектр физических, химических и математических проблем. Используемая в настоящей модели теория броуновского движения частиц по трехмерной решетке важна как в статистической механике, так и для многих других областей теоретической физики. Отметим, что в том случае, когда возможно построить гамильтониан, не содержащий взаимодействия, многие фундаментальные уравнения физики, например уравнение Шредингера для волновой функции частицы и уравнение Блоха для матрицы плотности, имеют такую же математическую структуру, как и уравнение диффузии броуновской частицы. Если же включено достаточно слабое взаимодействие, то решение этих уравнений можно найти методом теории возмущений, исходя из решения уравнения диффузии. Уравнение Лиувилля можно исследовать аналогичным образом (см., например, *Исихара*, 1973).

Отметим, что важной областью применения результатов настоящего исследования является приложение их к управлению динамическими структурами данных, создание которого, вообще говоря, является актуальной задачей программных разработок в настоящее время (см., например, *Соколов*, 2006). Модель случайных блужданий используется, например, при решении задачи оптимизации управления одним стеком в двухуровневой памяти (*Соколов*, 2006). Важность такого рода задач обусловлена потребностью современной электронной индустрии программного и аппаратного обеспечения, особенно устройств мобильной связи с ограниченным ресурсом памяти. Проблемы, связанные с блужданием по трехмерной решетке, возникают в задаче о распределении  $m$  единиц памяти по трем стекам, двум из которых, растущим навстречу друг другу, отведено  $s$  единиц памяти, а третьему стеку отведено соответственно  $m-s$  единиц. Как подчеркивалось в работе (*Шкарупа*, 2003), стохастические методы могут конкурировать с детерминированными численными методами при решении достаточно широкого круга задач. С точки зрения теории информационной сложности стохастические методы оптимальны и дают больший порядок сходимости, чем оптимальные детерминированные (*Шкарупа*, 2003). При решении нашей проблемы распределения динамических информационных блоков использовалась трехмерная битовая матрица для хранения состояния моделируемой системы, а также трехмерная матрица модельных потенциалов. Численные значения в матрицах периодически изменялись ввиду нестационарности решаемой задачи, т. е. к старым значениям матриц добавлялись новые. Для списков, очередей и стеков использовался быстрый менеджер памяти. Моделирование блуждающих частиц (дырок, фтора)

производилось как посредством списков, так и с помощью битовой трехмерной матрицы.

В заключение отметим, что в настоящем исследовании разработана динамическая дискретная компьютерная модель многостадийных процессов формирования трехмерного пористого пространства в полупроводниковых кристаллах при анодировании в химически активных средах. Создан пакет программ, осуществляющих компьютерное трехмерное моделирование процессов образования кластеров в глубине полупроводниковых кристаллов с учетом процессов, происходящих на поверхности, а также химических реакций, сопровождающих явления порообразования. В основе разработанного подхода лежат достаточно универсальные алгоритмы случайного блуждания, которые являются основой целого ряда процессов в различных областях физики и математики. Максимальная фрактальная размерность пористых структур, сформированных на основании разработанного алгоритма в рамках предложенной модели, составляла 2,16. Полученные данные могут быть распространены на ряд других физических процессов, в основе которых лежат аналогичные закономерности.

Результаты работы могут быть использованы при анализе эффектов анизотропного травления, приводящего к формированию кластеров различного размера (*Bisi et al.*, 2000), в том числе и нанометровых масштабов. В сочетании с различными технологиями электроосаждения результаты могут найти применение также при создании перспективных наноматериалов.

### Литература

- Бучин Э. Ю., Проказников А. В. (1998) Закономерности образования пор различной морфологии // Микроэлектроника. 1998. Т. 27. № 2. С. 107–113.
- Ванаг В. К. (1999) Исследование пространственно распределенных динамических систем методами вероятностных клеточных автоматов // УФН. 1999. Т. 169. № 5. С. 481–505.
- Гулд Х., Тобочник Я. (1990) Компьютерное моделирование в физике. М.: Мир, 1990. 400 с.
- Исихара А. (1973) Статистическая физика. М.: Мир, 1973. 471 с.
- Каплий С. А., Проказников А. В., Рудь Н. А. (2004а) Формирование кластеров в детерминированных и стохастических полях // ЖТФ. 2004. Т. 74. № 5. С. 6–11.
- Каплий С. А., Проказников А. В., Рудь Н. А. (2004б) Дискретная модель адсорбции с тремя состояниями // Письма в ЖТФ. 2004. Т. 30. № 14. С. 46–52.
- Каплий С. А., Проказников А. В., Рудь Н. А. (2004в) Кластеризация стохастически блуждающих частиц в потенциальных полях // Изв. ВУЗов. Физика. 2004. № 6. С. 31–38.
- Каплий С. А., Проказников А. В., Рудь Н. А. (2005) Дискретная модель адсорбции с конечным числом состояний // ЖТФ. 2005. Т. 75. № 12. С. 1–9.
- Квасников И. А. (1987) Термодинамика и статистическая физика. Теория неравновесных систем. М.: Изд-во МГУ, 1987. 559 с.
- Кляцкин В. И., Гуарий Д. (1999) Когерентные явления в стохастических динамических системах // УФН. 1999. Т. 169. № 2. С. 171–207.
- Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. (1986) Гидродинамика. М.: Наука, 1986. Т. 6. 736 с.



- Можжаев А. В., Бучин Э. Ю., Проказников А. В. (2008) Динамическая модель формирования трехмерных кластеров // Письма в ЖТФ. 2008. Т. 34. № 10. С. 53–60.
- Пайтген Х.-О., Рихтер П. Х. (1993) Красота фракталов. М.: Мир, 1993. 176 с.
- Петронеро Л., Тозатти Э. (1988) Фракталы в физике. М.: Мир, 1988. 672 с.
- Соколов А. В. (2006) Математические модели и алгоритмы оптимального управления динамическими структурами данных: Автореф. ... д-ра физ.-мат. наук. СПб., 2006.
- Федер Е. (1991) Фракталы. М.: Мир, 1991. 254 с.
- Хокни Р., Иствуд Дж. (1987) Численное моделирование методом частиц. М.: Мир, 1987. 638 с.
- Шкарупа Е. В. (2003) Оценка погрешности и оптимизация функциональных алгоритмов блуждания по решетке, применяемых при решении задачи Дирихле для уравнения Гельмгольца // Сибирский мат. журн. 2003. Т. 44. № 5. С. 1163–1182.
- Aravamudhan S., Luongo K., Poddar P., Srikanth H., Bhatsali S. (2007) Porous Silicon Templates for Electrodeposition of Nanostructures // Appl. Physics A. 2007. V. 83. P. 773–780.
- Bisi O., Osicini S., Pavesi L. (2000) Porous Silicon: a Quantum Sponge Structure for Silicon Based Electronics // Surface Science Reports. 2000. V. 38. P. 1–126.
- Chuang S.-F., Collins S. D., Smith R. L. (1989) Preferential Propagation of Pores during the Formation of Porous Silicon: a Transmission Electron Microscopy Study // Applied Physics Letters. 1989. V. 55. N. 7. P. 675–677.
- Fujita H., Kobayashi K., Kawai T., Shiga K. (1965) Hall Effect of Photoelectrons in Cadmium Sulfide // J. Physical Soc. of Japan. 1965. V. 20. N. 1. P. 109–122.
- Lehmann V. (1993) The Physics of Macropore Formation in Low-Doped n-type Silicon // J. Electrochemical Soc. 1993. V. 140. N. 10. P. 2836–2843.
- Nallet P., Chassaing E., Walls M. G., Hytch M. J. (1996) Interface Characterization in Electrodeposited Cu-Co Multilayers // J. Applied Physics. 1996. V. 79. N. 9. P. 6884–6889.
- Prokaznikov A. V., Svetovoy V. B. (2002) Fluorine Penetration Through the Whole Silicon Wafer during Anodization in HF Solution // Physics Low-Dimensional Structures. 2002. V. 9/10. P. 65–69.
- Ross J. C. (1994) Fractals, Fractal Surfaces. N.-Y.; L.: Plenum Press, 1994. 309 p.
- Smith R. L., Chuang S.-F., Collins S. D. (1988) A Theoretical Model of the Formation Morphologies of Porous Silicon // J. Electronic Materials. 1988. V. 17. N. 6. P. 533–541.
- Smith R. L., Collins S. D. (1992) Porous Silicon Formation Mechanisms // J. Applied Physics. 1992. V. 71. N. 8. P. R1–R22.

## COMPUTER SIMULATION OF POROUS FORMATION PROCESSES

A. V. Mozhaev<sup>1</sup>, A. V. Prokaznikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State University named after P. G. Demidov

<sup>2</sup> Yaroslavl Department of Physico-Technological Institute,  
Russian Academy of Sciences

Computer model of multistage processes of porous cluster formation in crystal-line matrix was created. A package of computer programs was developed; it simulates dynamical processes of cluster formation into the depth of crystals tacking into account

the processes that occur on a surface, applied external fields as well as chemical reactions that accompany these processes. Morphological features of pores formed were compared with regularities that were connected with current-voltage characteristics shape for anodization process.

*Keywords:* computer simulation, random walks, algorithms, porous silicon, cluster formation, electrical potential field.

---

**Mozhaev Alexei Vladislavovich** — Postgraduate, e-mail: lxmzhv@gmail.com.

**Prokaznikov Alexandr Vladimirovich** — Professor, Doctor of physics, e-mail: prokaznikov@mail.ru.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНИМОСТИ ГРИД-ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ СЕРВИСОВ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦИФРОВОГО МАММОГРАФИЧЕСКОГО АРХИВА

**А. В. Жучков, Н. В. Твердохлебов**

*Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН  
(ИХФ РАН), Москва*

Создание медицинских скрининговых систем национального масштаба порождает проблемы накопления и обработки гигантских объемов данных. Перспективным решением является использование информационно-вычислительных ресурсов сети российских суперкомпьютеров семейства СКИФ в рамках российско-белорусского проекта СКИФ-ГРИД. В работе исследованы возможности применения массово-параллельных компьютерных систем для поддержки принятия диагностических решений.

*Ключевые слова:* грид-технологии, суперкомпьютер СКИФ, обработка маммограмм.

### ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение компьютеризированных систем в практической медицине позволяет сегодня ставить задачи, решение которых было ранее невозможно вследствие их масштабности. Одна из таких задач — реализация национальных скрининговых систем для ранней диагностики опасных заболеваний. Актуальным примером является создание скрининговой системы по профилактике и предупреждению рака молочной железы (РМЖ).

Рак молочной железы является серьезной проблемой для современного общества, в том числе и развитых стран. Уровень заболеваемости стабильно превышает 10 % и постоянно растет. Крайне важным является раннее выявление РМЖ, поскольку статистика 5-летней выживаемости резко ухудшается при позднем обнаружении болезни (I стадия — 84 %, II стадия — 71 %, III стадия — 48 %, IV стадия — 18 %). Однако в России РМЖ в почти 40 % случаев выявляется лишь уже в III и IV стадиях и за год в России от РМЖ погибает около 50 тыс. женщин. Смертность и инвалидизацию вследствие РМЖ можно значительно снизить путем проведения массовых профилактических обследований (скрининга) для раннего выявления излечимых форм РМЖ. Развитые страны с высоким уровнем заболеваемости РМЖ (США, Великобритания) в течение ряда лет реализуют общенациональные программы скрининга и добились устойчивого снижения смертности от РМЖ.

---

**Жучков Алексей Васильевич** — старший научный сотрудник, руководитель Компьютерного центра, канд. физ.-мат. наук, e-mail: alex@chph.ras.ru.

**Твердохлебов Николай Владимирович** — инженер, e-mail: nickhard@chph.ras.ru.

Однако на пути к реализации медицинских скрининговых систем масштаба страны имеется ряд научно-технических проблем. По клиническим рекомендациям каждая россиянка после 40 лет должна проходить маммографическое обследование 1 раз в 2 года. В 2006 г. в России насчитывалось 48 млн женщин старше 40 лет. В настоящее время цифровые рентгеновские аппараты уже обеспечивают разрешение, достаточное для целей маммографического скрининга (до 10 пар линий на миллиметр = 20 пикселей на миллиметр при 12-битном диапазоне). При типовом размере маммограммы 18×24 см стандартное маммографическое исследование (4 маммограммы) создает почти 70 Мбайт данных. Даже при несколько меньшем разрешении большинства современных цифровых маммографов (8–9 пар линий/мм) реализация тотального маммографического скрининга в масштабах России приведет к созданию около 100 млн маммограмм в год — более 1,0 ПБайт. Хранение и обработка такого объема данных требуют специализированных хранилищ данных и адекватных решений для их обработки.

Надо ли хранить эти данные? Отвлекаясь в рамках настоящей работы от проблем информационной безопасности, надо сказать, что хранить — крайне желательно, так как возможность проследить динамику развития предположительно патологических областей неоценима при диагностике, а возможность контролировать динамику развития уже диагностированной опухоли позволяет вовремя принять оптимальное решение о необходимости, сроках и масштабах оперативного вмешательства.

Надо ли вовлекать эти данные в обработку? Несмотря на все успехи клинической физиологии, современная медицина — главным образом статистическая дисциплина. Применимость диагностического метода или технологии лечения определяется в большинстве случаев по критерию Стьюдента — есть или нет статистически достоверные различия результатов диагностики/лечения при применении конкретного метода или технологии. Возможность вовлечения огромного объема доступных для компьютерной обработки данных в разработку новых и клиническую верификацию существующих методов диагностики и технологий лечения создает техническую основу создания не доступной ранее фактографической базы для развития методов ранней диагностики РМЖ.

Такой подход полностью вписывается в концепцию «доказательной медицины», интенсивно развиваемую в США, Европе и Японии. Однако при этом возникает ряд как организационных, так и научно-технических проблем. Рассмотрение последних и предложение некоторых решений является предметом настоящей работы.

## **1. ВОЗМОЖНОСТИ ГРИД-СЕТЕЙ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ И ОБРАБОТКИ СВЕРХБОЛЬШИХ МАССИВОВ ДАННЫХ**

Перспективы применения грид для образования автоматизированных систем анализа медицинских изображений в скрининговых системах были осознаны практически сразу после создания технологии и средств управления

грид-ресурсами. В 2002 г. одновременно стартовали несколько грид-проектов с медицинскими приложениями, в том числе для маммографии. В Европе таким проектом стал GPCALMA (GRID Platform for CALMA) (Cerello, 2005), выросший из более раннего (1997–2001) проекта CALMA (Computer Assisted Library for MAMmography). Успех грид-версии CAD-системы позволил реализовать на ее основе в 2004–2008 гг. новый проект — MAGIC-5 (De Mitri, 2005). В этом грид-проекте прототип CAD-системы распределенного хранения и обработки маммографических и томографических изображений для обнаружения рака молочной железы, легких и болезни Альцгеймера реализован в виде набора грид-сервисов, а основой грид-сети является промежуточное программное обеспечение (ПО) middleware AliEn. Прототип грид-системы еще сохраняет некоторые черты клиент-сервисной архитектуры — имеется центральный сервер, реализующий сервисы общего назначения и поддержку хранения метаданных к снимкам и томограммам в специальном репозитории. Однако благодаря объединению ресурсов в грид-сеть пользователи могут запускать свои приложения по поиску и обработке данных не только на своих компьютерах, но и на других ресурсах, доступных в рамках виртуальной организации (ВО). Это позволяет использовать при необходимости более мощные вычислительные ресурсы, а также заменить пересылку больших потоков данных (особенно при обработке изображений) пересылкой программного кода.

Наиболее известный европейский грид-проект в области обработки медицинских изображений — Mammogrid (2002–2005) — реализован итало-британо-швейцарским консорциумом. Целью проекта, финансируемого Еврокомиссией, было создание панъевропейской базы маммограмм, которая должна была использоваться для исследования набора важных медицинских приложений и возможностей грид-технологий, чтобы поддержать совместную работу специалистов-медиков по всей Европе. Еще одна заявленная цель проекта Mammogrid — создание программных средств автоматизированного выделения из изображений информации для клинических исследований, а также для повышения производительности при маммографическом скрининге (Amendolia, 2003). В проекте Mammogrid в качестве промежуточного программного обеспечения также использовано middleware AliEn. Основанием такого выбора названо удачное сочетание достаточной функциональности базовых сервисов AliEn при простоте использования и умеренных требованиях к аппаратному обеспечению. Проект Mammogrid назван Еврокомиссией образцовым с точки зрения возможностей коммерциализации результатов исследований по применению грид-технологий и в настоящее время для этой цели создан консорциум Mammogrid+.

В 2002–2005 гг. в Великобритании реализован проект e-Diamond (Brady et al., 2002), целью которого также заявлено исследование возможностей технологии грид для маммографии. В отличие от упомянутых выше проектов, программной основой e-Diamond послужило коммерческое ПО Content Manager (IBM). Данный проект разрабатывался согласованно с проектом Mammogrid и оба они дополняли друг друга. В Mammogrid основные усилия по разработке

сервисов обработки маммограмм были сосредоточены на сервисах стандартизации маммограмм и обнаружения ROI (Region of Interest) — предположительно патологических областей на снимках. В проекте e-Diamond главной целью была разработка сервисов для обучения и повышения квалификации врачей путем доступа к большому числу детально аннотированных маммограмм, а также сервисов поиска «схожих» маммограмм (FindOneLikeIt) в распределенной базе данных.

Грид-проекты медицинской направленности реализуются и в США. Прототип грид-системы, реализованный в проекте GridCAD (Pan, 2007), представляет собой специализированное приложение, реализующее алгоритмы Computer Aided Detection в виде грид-сервисов. GridCAD обеспечивает реализацию набора распределенных CAD-систем, использующих географически разнесенные базы данных медицинских изображений. Целью проекта является обеспечение совместной работы специалистов с результатами компьютерной томографии при помощи CAD-алгоритмов для научных и клинических исследований. Проект GridCAD построен на основе middleware с открытым кодом caBIG (cancer Biomedical Informatics Grid) и Mobius, разработанного в университете Огайо.

Наиболее крупный проект в этой области — National Digital Mammography Archive — в 2002 г. занимал первое место в списке «Top 100» инноваций по информационным технологиям в США. Этот проект стартовал еще в начале 1990-х гг., когда доминировала клиент-сервисная архитектура, и это одна из причин того, что в нем применен подход с использованием централизованного маммографического архива, а элементы грид-технологий привносились в уже существующую архитектуру. Основу программно-аппаратного обеспечения трехурвневой архитектуры грид-системы архива NDMA составляют решения IBM, включая СУБД DB2 Universal Database и eServer xSeries. В настоящее время проект переведен в стадию коммерческой реализации под наименованием iZARCHIVE и из открытых источников практически исчезла информация об архитектурных решениях, используемых в NDMA. Однако известно, что для организации распределенных ресурсов в грид-сеть в NDMA используется промежуточное ПО middleware, разработанное в проекте Globus (Железных, Быков, 2002).

Несмотря на отмечаемые в перечисленных проектах сложности внедрения новых высокотехнологичных решений в медицинскую практику, продолжение исследований считается перспективным и в США, и Европе. Примерами новых проектов являются NeuGrid, @neurIST, MedInfoGrid в Европе, i2b2 в США и другие.

Необходимо отметить, что для условий России целесообразно сочетание американского и европейского подходов. Это связано, в первую очередь, с большими размерами территории и недостаточной развитостью телекоммуникаций. Реализация полностью распределенной системы хранения данных по 1240 имеющимся сегодня в стране маммографическим кабинетам приведет к неприемлемым временным потерям при обращении к такому распределенному

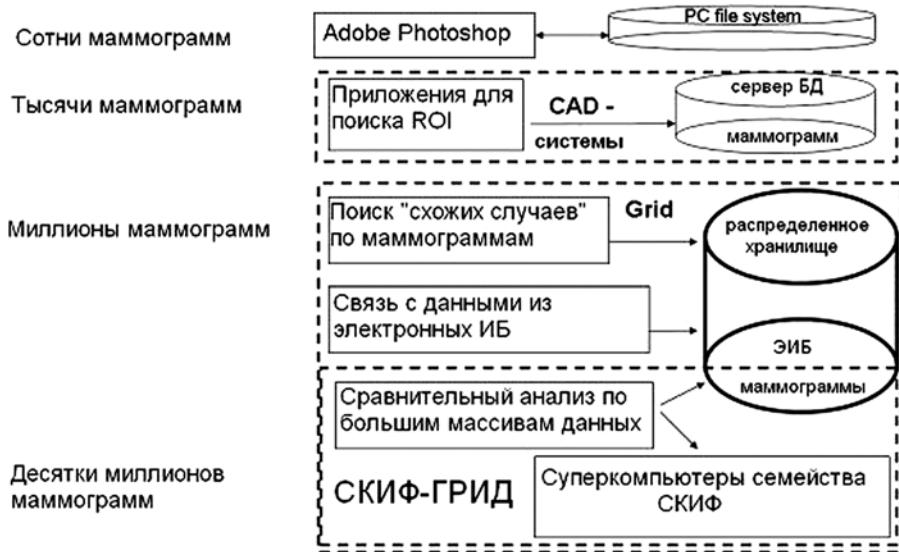
архиву вследствие недостаточной развитости имеющихся в регионах каналов передачи данных. Создание полностью централизованного архива также наталкивается на препятствия различного рода. В первую очередь, это слишком высокие начальные затраты, необходимые для реализации централизованной системы. Наиболее перспективным решением представляется создание региональных узлов маммографического архива в Федеральных округах и их связывание в единый (хотя и распределенный) маммографический архив высокоскоростными (не менее 1,0 Гбит/с) коммуникациями. При этом в рамках региона требования к телекоммуникациям могут быть значительно ниже. В то же время такая архитектура позволяет максимально использовать возможности грид-технологии, в том числе задействовать для обработки больших массивов данных в региональных узлах архива значительные вычислительные мощности, сконцентрированные в научных, учебных и промышленных организациях региональных центров.

## 2. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ ЦИФРОВОЙ МАММОГРАФИИ

Рентгеномаммограммы представляют собой монохромные изображения и для их обработки применимо большинство известных методов работы с изображениями. В зависимости от объема архива для обработки маммограмм целесообразно применять программно-технические средства разного масштаба. При работе с персональным архивом врача в сотни маммограмм для большинства задач достаточно современного персонального компьютера. При коллективной работе в рамках клиники или диагностического центра (6...15 тыс. пациенток в год) необходимо использовать корпоративные базы данных и специализированные автоматизированные рабочие места — САД-системы. Для совместной работы специалистов коллаборации клиник, диагностических центров и научно-медицинских организаций необходимо создание информационного пространства виртуальной организации, которое наиболее целесообразно реализовывать на базе грид-технологий. Это позволит естественным образом для решения наиболее «тяжелых» задач обработки маммограмм (например, распознавание патологий и сбор статистики по архиву) привлекать суперкомпьютерные ресурсы научных центров, которые также будут участниками грид-сетей (в том числе СКИФ-ГРИД). Рисунок 1 демонстрирует распределение уровней задач обработки маммограмм в зависимости от размеров накопленного архива.

С точки зрения реализации и использования цифрового маммографического архива национального масштаба необходимо выделить два типа задач, в первую очередь требующих применения сверхбольших вычислительных мощностей:

- а) обнаружение потенциально-патологических областей (ROI) на маммограмме по сложным эталонам и алгоритмам, требующее неприемлемо большого времени работы на персональном компьютере;
- б) поиск по эталону в большом распределенном архиве маммограмм.



**Рис. 1.** Роли персональных компьютеров, CAD-систем и суперкомпьютеров в обработке маммограмм

Первая проблема хорошо известна. Сложность формализации объектов на маммограммах нередко вынуждает применять для обнаружения ROI метод максимума правдоподобия, используя в качестве эталона вырезку из «эталонной» маммограммы — изображение размером не менее 1,5 см (300×300 пикселей). Типовая маммограмма размером 18×24 см при необходимом разрешении 10 пар линий на мм (20 пикселей на 1 мм) — это двумерный массив яркостей размерностью 3600×4800 пикселей. Для определения функции правдоподобия необходимо вычислить 90 000 значений (для пар яркостей эталон-маммограмма) при более 15 млн положений эталона. В предположении предельной простоты алгоритма и использовании всего одной операции с плавающей точкой для одной пары яркостей эталон — маммограмма для обработки одной маммограммы требуется 1500 Gflop. Производительность персонального компьютера с одноядерным процессором 3 ГГц составляет по тестам Linpack примерно 300 Mflop, соответственно, время обработки одной маммограммы на таком ПК составит около полутора часов. При усложнении алгоритма или увеличении размерности эталона время счета вырастет катастрофически. Обеспечить приемлемое время обработки можно, используя суперкомпьютер или вычислительный кластер, однако для этого необходимо разработать соответствующие программное обеспечение и технологию применения таких мощных ресурсов для обработки маммографических данных.

Вторая проблема безальтернативно требует для своего решения применения грид-технологий, поскольку необходимо и обеспечить доступ к распределенным ресурсам хранения маммограмм, и предоставить возможность исполь-



зывать мощные вычислительные ресурсы для их обработки, поскольку число маммограмм, подлежащих обработке, может исчисляться миллионами для каждого регионального узла. Напомним, что на сегодня в РФ почти 50 млн женщин старше 40 лет, которым рекомендациями Минздравсоцразвития предписано проходить маммографическое обследование раз в два года. Организация поиска по шаблону в распределенном архиве маммограмм имеет большое значение для сопоставления исследуемой маммограммы с известными случаями и сбора статистики подтвержденных диагнозов для поддержки принятия диагностических решений. Это дает также возможность организовать постоянное обучение специалистов-маммологов по всей стране на основе огромной и постоянно пополняемой фактографической базы. Наконец, это позволит реализовать автоматическое сканирование накапливаемых данных на предмет проверки ранее полученных маммограмм с использованием новейших методов и алгоритмов обработки и распознавания потенциально патологических образований с последующим вызовом пациенток на дополнительное обследование.

### **3. ГРИД-СЕРВИСЫ ДЛЯ ОБРАБОТКИ МАММОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

Перспективное решение перечисленных выше проблем — создание комплекса грид-сервисов поддержки распределенного архива маммографических данных и их высокопроизводительной обработки с использованием свободного времени вычислительных кластеров и суперкомпьютеров региональных научных центров России (в том числе семейства СКИФ), объединенных в грид-сеть. Для реализации базовых функций организации связанного пространства распределенных вычислительных ресурсов использовалось ПО middleware UNICORE, которое является базовым в проекте СКИФ-ГРИД. Для обеспечения работы с архивом маммографических данных в среде СКИФ-ГРИД был разработан и реализован комплекс сервисов управления данными, включая нижеперечисленные сервисы:

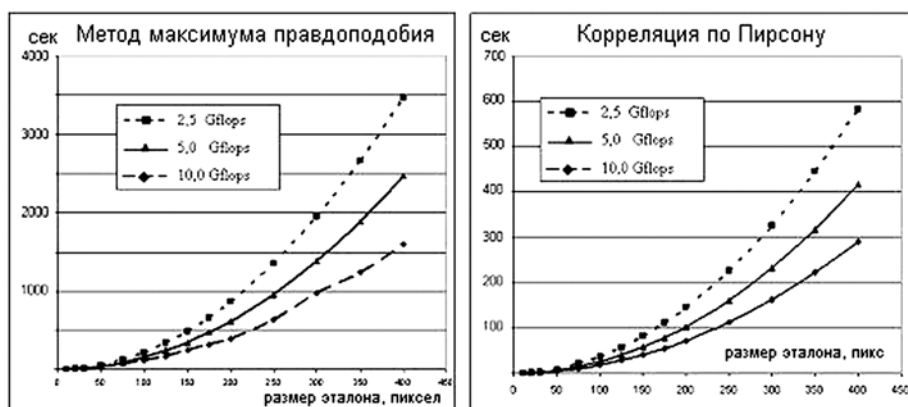
- аннотирования и внесения маммограмм в архив;
- поиска маммограмм в архиве по метаданным (по метамодели, представленной XML-шаблоном) и доставки маммограмм в узлы обработки;
- формирования коллекций маммограмм и клинических данных, в том числе для обучения;
- предварительной обработки маммограмм по простым алгоритмам, не требующим значительной вычислительной мощности, включая сервисы нормализации ориентации и размеров (разрешения), отсекающей неинформативной части (с нулевой энтропией), линейного контрастирования, пороговой обработки.

С точки зрения возможности использования вычислительных ресурсов грид-сетей главной задачей в данной работе было исследование возможности применения грид-сервисов для обработки маммограмм и обнаружения ROI по

различным ресурсоемким алгоритмам с использованием суперкомпьютеров СКИФ-ГРИД.

Прикладные сервисы предварительной обработки изображений и поиска «схожих» (Find-One-Like-It) маммограмм в архиве реализованы в виде программных сервисов, исполняемых на вычислительных ресурсах под управлением Linux. Реализованы и протестированы на реальных данных сервисы предварительной обработки — контрастирования и фильтрации (скользящее среднее, медианный фильтр и метод k-соседей), которые необходимы для предварительной обработки маммограмм в пакетном режиме. Для поиска на маммограммах потенциально-патологических областей реализованы и протестированы на трех СКИФ-компьютерах различной производительности два алгоритма обнаружения ROI — по статистическим характеристикам изображения и сравнением с эталоном (методом максимального правдоподобия). Результаты тестирования приведены на рис. 2.

В связи с нацеленностью предлагаемой технологии на обработку большого количества маммограмм (от нескольких сотен до сотен тысяч) была использована схема распараллеливания задач по данным. Это упростило реализацию параллельных вычислений и позволило избежать значительных накладных расходов на распараллеливание обработки каждой отдельной маммограммы, а также частично избежать проблемы быстрой загрузки большого количества данных в случае малого времени обработки одной маммограммы. Сервисы организации загрузки данных в СКИФ-компьютер и сервисы запуска и контроля взаимодействия прикладных сервисов были разработаны и реализованы в кооперации со специалистами Учреждения Российской академии наук Институт программных систем им. А. К. Айламазяна РАН (ИПС РАН). В качестве маммографического архива использовалась база данных Федерального маммологического центра



**Рис. 2.** Сравнение времени обработки маммограммы при поиске ROI по методу максимального правдоподобия для двух различных функций правдоподобия на трех компьютерах различной производительности

Росмедтехнологий. Оценка накладных расходов на организацию параллельных вычислений в эксперименте с 300 маммограммами не превысила 10 % от общего времени обработки. Тем не менее, проблемы загрузки суперкомпьютеров с терафлопной производительностью при обработке архивов маммограмм требуют дальнейших исследований.

Полученные результаты показывают, что при использовании суперкомпьютера с параллельной архитектурой и производительностью 1,0 Tflor за 20 мин (оценка приемлемого времени ожидания пациентки во время приема) может быть произведен анализ 400...500 маммограмм на каждом региональном узле системы для получения статистики диагнозов «схожих случаев». Одновременное использование ресурсов нескольких региональных узлов позволяет увеличить статистическую основу принимаемого диагностического решения до нескольких тысяч маммограмм.

#### 4. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЗАДАЧИ ЦИФРОВОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ МАММОГРАФИИ

Основным диагностическим методом при выявлении РМЖ является 2D-рентгеномаммография. Однако двумерность результатов исследований создает проблемы при диагностике образований, несмотря на то, что при исследовании делаются два снимка во взаимно перпендикулярных проекциях. Возможности применения рентгеновской томографии сильно ограничены, не только по причине высокой стоимости соответствующей техники, но и поскольку это связано со значительным возрастанием лучевой нагрузки. В связи с этим предпринимались попытки применить различные методы обработки для восстановления трехмерного поля яркостей (т. е. плотности ткани) с привлечением дополнительной информации об объектах (*Артамонов, Болонкин, 2008*), однако к настоящему времени не создана научно-методическая основа, позволяющая реализовать программные сервисы для восстановления трехмерных полей яркости по двум проекциям маммографических снимков. В то же время восстановление трехмерного поля плотностей является типичным случаем некорректно поставленной обратной задачи и известно, что для ее решения необходимо привлекать комплекс всей имеющейся разнородной информации об исследуемом объекте, а также набор типовых структурных и математических моделей, описывающих нормальные физиологические и патологические структуры и объекты в ткани молочной железы. В настоящее время этому препятствует отсутствие таких математических моделей из-за сложности формализации исследуемого объекта, кроме того, методы компьютерной обработки стали проникать в эту область только в последнее десятилетие.

Важной нерешенной задачей является стандартизация параметров снимков, в огромном количестве имеющихся в архивах клиник всего мира. Эти снимки — ценнейший информационный ресурс, однако с точки зрения диагностики РМЖ у многих (если не большинства) из них отсутствует важная информация об условиях получения снимка, которую маммологи должны

учитывать при диагностике. Такими параметрами являются, в первую очередь, напряжение и ток рентгеновской трубки, характеристики пленки или запоминающего экрана. Это связано с тем, что при диагностике РМЖ необходимо выявлять наличие, форму и размеры слабоконтрастных объектов, не имеющих заранее известной конфигурации (в отличие от, например, костных структур). Попытки решить эту задачу предпринимались в рамках проекта Mammogrid и была создана теоретическая основа для ее частичного решения (*Highnam et al.*, 2006). Однако доведение этих результатов до методической основы, позволяющей алгоритмизовать методы обработки и создать программные сервисы стандартизации большого количества хранимых маммограмм, остается крайне актуальной задачей.

### Заключение

Результаты исследования показывают, что создание информационного пространства медицинской виртуальной организации с вовлечением в число ее ресурсов параллельных суперкомпьютеров, существующих в российских научных центрах, и применение этих средств для массовой обработки маммограмм позволяет радикально расширить фактографическую основу принимаемых диагностических решений. При этом затраты на реализацию вычислительных сервисов обработки маммограмм значительно ниже, чем обеспечение всех клиник и диагностических центров специализированными CAD-системами для маммографии, а доступная фактографическая база маммограмм на несколько порядков больше.

Проблемы обеспечения информационной безопасности при описанном подходе изолированы от организации массовой обработки маммограмм, так как отправляемые на вычислительные ресурсы данные полностью обезличены — в качестве сопроводительных данных передается только возраст и подтвержденный клиническими исследованиями диагноз.

Предложенный подход позволяет для развития сервисов и методов организации высокопроизводительной обработки маммограмм использовать опыт, накопленный ранее при создании систем обработки других видов двумерных массивов, таких как спутниковые снимки или акустические поля.

### Литература

- Артамонов Е. И., Болонкин А. В. (2008) Построение объемных геометрических моделей объектов по их растровым изображениям // Информационные технологии и вычислительные системы. 2008. Т. 2. С. 61–68.
- Железных Н. И., Быков В. В. (2002) Технологии GRID на службе общества: подход ИВМ к обеспечению доступа к разделяемым распределенным вычислительным услугам // Тр. 5-й Всерос. объединенной конф. «Технологии информационного общества — Интернет и современное общество». СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2002. С. 136–139.

- Amendolia S. R.* (2003) MammoGrid: Large-Scale Distributed Mammogram Analysis. The New Navigators: from Professionals to Patients // Proc. MIE 2003 / Ed. R. Baud. Studies in Health Technology and Informatics. IOS Press, 2003. V. 95. P. 194–199.
- Brady J., Gavaghan D., Simpson A., Parada M. M., Highnam R.* (2002) e-DiaMoND: A Grid-Enabled Federated Database of Annotated Mammograms. Grid Computing: Making the Global Infrastructure a Reality. London, UK: Wiley Press, 2002. P. 923–943.
- Cerello P.* (2005) GPCALMA: a Grid-Based Tool for Mammographic Screening // Methods of Information in Medicine. 2005. V. 44. N. 2. P. 244–248.
- De Mitri I.* (2005) The MAGIC-5 Project: Medical Applications on a Grid Infrastructure Connection. From Grid to Healthgrid / Ed. T. Solomonides // Studies in Health Technology and Informatics. IOS Press, 2005. V. 112. P. 157–166.
- Highnam R., Pan X.-B., Warren R., Jeffreys M., Smith G., Brady M.* (2006) Breast Composition Measurements Using Retrospective Standard Mammogram form (SMF) // Physics in Medicine and Biology. 2006. V. 51. P. 2695–2713.
- Pan T. C.* (2007) GridCAD: Grid-based Computer-aided Detection System // RadioGraphics. 2007. V. 27. P. 889–897.

**RESEARCH ON RELEVANCE OF GRID-TECHNOLOGIES  
TO IMPLEMENTATION OF COMPUTATIONAL SERVICES  
OF NATIONAL DIGITAL MAMMOGRAPHY ARCHIVE**

**A. V. Zhuchkov, N. V. Tverdokhlebov**

*N. N. Semenov Institute of Chemical Physics,  
Russian Academy of Sciences, Moscow*

Implementation of nation-scale medical screening systems poses problems in accumulating and processing of huge amounts of data. A promising solution is to use data storage and computer resources of the supercomputer network SKIF-GRID. In this paper the relevance of grid-technology and massively parallel supercomputers is investigated considering mammogram processing for diagnostic decision support.

*Keywords:* grid-technology, SKIF-supercomputer, mammogram processing.

---

**Zhuchkov Alexey Vasilievich** — Head of Computer Center, Senior researcher, Ph. D., e-mail: alex@chph.ras.ru.

**Tverdokhlebov Nikolay Vladimirovich** — Engineer, e-mail: nickhard@chph.ras.ru.

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |     |
|---|-----|
| Предисловие .....   | 3   |
| <i>Аникин Н. А., Кузьминский М. Б., Андреев А. М., Бугаенко В. Л., Мендкович А. С.</i><br>Новый подход к параметризации полуэмпирических гамильтонианов с<br>учетом химического окружения для быстрого моделирования больших био-<br>и наноструктур ..... | 6   |
| <i>Лужков В. Б.</i><br>Молекулярное моделирование и расчеты свободных энергий физиологически<br>активных соединений .....   | 24  |
| <i>Даринский А. А., Люлин С. В., Ларин С. В.</i><br>Компьютерное моделирование комплексов линейных полиэлектролитов<br>с разветвленными макромолекулами в растворе .....  | 37  |
| <i>Фалькович С. Г., Даринский А. А., Неелов И. М.</i><br>Анизотропия механических свойств суперспирали миозина. Компьютерное<br>моделирование .....   | 52  |
| <i>Невидимов А. В.</i><br>Особенности применения метода молекулярной динамики для исследования<br>строения обратных мицелл АОТ .....  | 68  |
| <i>Шальгин М. Г., Тепляков В. В.</i><br>Теоретическое изучение разделительных характеристик газожидкостной<br>мембранной системы для выделения CO <sub>2</sub> из газовых смесей .....  | 78  |
| <i>Можяев А. В., Проказников А. В.</i><br>Компьютерное моделирование процессов формирования микрокластеров . . . .  | 93  |
| <i>Жучков А. В., Твердохлебов Н. В.</i><br>Исследование применимости грид-технологий для реализации вычислительных<br>сервисов национального цифрового маммографического архива .....   | 107 |

Научное издание

**Труды семинара по вычислительным технологиям в естественных науках**  
**Выпуск 3. Вычислительная химия и биология**  
**Таруса, 3–5 июня 2009 года**

*Под редакцией Р. Р. Назирова, Л. Н. Щура*

Заведующая редакцией *Игнатова Е. С.*  
Ведущий редактор *Климкин М. С.*  
Корректор *Федотова А. Л.*  
Художник *Терехова Г. Д.*  
Компьютерная верстка *Комаровой Н. Ю.*

Директор издательства *Чепыжов В. В.*

Подписано в печать 28.04.2010.  
Формат 70×100/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Newton. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 9,59. Тираж 100 экз. Заказ №

ООО «Издательство «КДУ», 119234, а/я 587.  
Тел./факс: (495) 939-57-32, 939-44-91.  
E-mail: [kdu@kdu.ru](mailto:kdu@kdu.ru) [Http://www.kdu.ru](http://www.kdu.ru)

Отпечатано в типографии КДУ  
Тел./факс: (495) 939-40-36.  
E-mail: [press@kdu.ru](mailto:press@kdu.ru)