

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«Воронежский государственный университет»

*На правах рукописи*

**Май Бить Зунг**

ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДАМИ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ, КВАНТОВОЙ ХИМИИ И  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ СТРОЕНИЯ И СПЕКТРАЛЬНЫХ  
ОСОБЕННОСТЕЙ СИЛЬНЫХ Н-СВЯЗЕЙ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ  
АМИНОКИСЛОТ И КОМПЛЕКСА ГУАНИДИН-АЦЕТАТ

03.01.02 – биофизика

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор физико-математических наук,  
доцент **Венер М. В.**

Научный консультант:  
доктор биологических наук,  
профессор **Попов В. Н.**

Воронеж 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Экспериментальные и теоретические исследования сильных Н-связей в водных растворах аминокислот и комплекса гуанидин-ацетат. ....	10
1.2. Квантово-химические методы расчета с неявным учетом растворителя.....	14
1.2.1. Основы теории функционала плотности.....	15
1.2.2. Модель поляризуемого континуума.....	25
1.3. Методы молекулярной динамики с классическими силовыми полями .....	27
1.3.1. Расчет классических траекторий движения .....	27
1.3.2. Ансамбли.....	32
1.3.3. Учет окружающей среды и периодические граничные условия.....	33
1.3.4. Контроль давления и температуры. ....	35
1.3.5. Погрешности метода молекулярной динамики .....	38
1.4. Метод спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения.....	40
1.5. Выводы .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
2.1. Объекты исследований .....	45
2.2. Измерение ИК-спектров .....	47
2.3. Методика моделирования и расчетов ИК-спектров методом молекулярной динамики с классическими силовыми полями.....	48
2.4. Методика моделирования и расчетов ИК-спектров методом теории функционала плотности.....	50
ГЛАВА 3. СТРОЕНИЕ ПЕРВОЙ СОЛЬВАТНОЙ ОБОЛОЧКИ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ АМИНОКИСЛОТ С НЕПОЛЯРНЫМИ РАДИКАЛАМИ .....	52
3.1. Вводные замечания .....	52

3.2. Расчеты радиальных функций распределения с помощью разных моделей воды и классических силовых полей .....	55
3.3. Первая гидратная оболочка цвиттер-ионов. Оценка числа молекул воды, образующих Н-связи с заряженными группами .....	61
3.4. Расчетный ИК-спектр аминокислот в водном растворе .....	62
3.5. Изучение процессов микросольватации глицина в воде методом теории функционала плотности.....	68
3.6. Отнесение полосы в области $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$ в ИК-спектре водного раствора глицина и фенилаланина .....	73
<b>ГЛАВА 4. СТРОЕНИЕ, КОНФОРМАЦИОННАЯ ПОДВИЖНОСТЬ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСА ГУАНИДИН-АЦЕТАТ .....</b>	<b>75</b>
4.1. Вводные замечания .....	75
4.2. Интерпретация ИК-спектра водного раствора гуанидин-ацетата при использовании данных расчетов квантово-химическими методами с неявным учетом растворителя (РСМ-модель). .....	75
4.3. Анализ структуры и динамики водородосвязанных комплексов в водном растворе гуанидин-ацетат.....	80
4.4. Расчет ИК-спектра комплекса гуанидин-ацетат в воде методом классической молекулярной динамики.....	91
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>94</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>98</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>99</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>100</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AMBER – Assisted Model Building with Energy Refinement  
B3LYP – Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr  
CPMD – Car-Parronello Molecular Dynamics  
GGA – generalized gradient approximation  
Н-связь – водородная связь  
НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение  
IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry  
ИК – инфракрасный  
LDA – local density approximation  
LSDA – local spin density approximation  
MGGA – мета-generalized gradient approximation  
МД – молекулярная динамика  
OPLS – Optimized Potentials for Liquid Simulations  
OPLS-AA – Optimized Potentials for Liquid Simulations – All-Atom  
PME – Particle Mesh Ewald  
PCM – Polarizable Continuum Model  
РФР – радиальная функция распределения  
RISM – Reference Interaction Site Model  
SPC – simple point charge model  
SPC/E – the Extended Simple Point Charge model  
TIP3P – Transferable Intermolecular Potential 3-Point model  
TIP4P – Transferable Intermolecular Potential 4-Point model  
ТФП – теория функционала плотности (или DFT – density functional theory).  
ЭВМ – электронно-вычислительная машина

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Изучение водородной связи (далее Н-связи) как одного из наиболее распространенных в природе вида межмолекулярных взаимодействий постоянно находится в центре внимания исследователей, работающих в области физики, химии и биологии. С одной стороны, актуальность многостороннего исследования этого явления определяется назревшей необходимостью выяснения основных свойств и особенностей межмолекулярных Н-связей в растворах и структурированных средах. Исследование строения, динамики и спектральных свойств Н-связей, выяснение их специфики для растворов аминокислот и биомиметиков, дает возможность серьезно дополнить существующие представления о природе межмолекулярных взаимодействий в белках и пептидах. Одними из надежных методов исследований характеристик Н-связей в биологических объектах являются физические методы. Анализ существующей в литературе информации показывает, что наиболее перспективным подходом, позволяющим решить поставленные задачи, может быть совместное использование экспериментальных (ИК-спектроскопия) и расчетных (квантовая химия и молекулярная динамика) методов.

С другой стороны, постоянно возрастает потребность в указанных данных у исследователей, работающих в смежных областях науки: ферментативном катализе, нековалентном (супрамолекулярном) синтезе наноструктур и поиске хорошо растворимых многокомпонентных кристаллов лекарственного назначения. Образование сильной межмолекулярной Н-связи является необходимой стадией большинства реакций переноса протона, играющих ключевую роль во многих физических, химических и биологических процессах и в кислотно-основных взаимодействиях. Межмолекулярные Н-связи играют ключевую роль в процессах самоорганизации молекулярных систем в конденсированных средах и сольватации белков и пептидов.

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящей работы было развитие подхода, позволяющего изучать спектральные свойства и строение сильных

(коротких) межмолекулярных N-H<sup>+</sup>...O связей в водных и структурированных средах, образующихся в системах/комплексах, существование которых в газовой среде или изолированном состоянии практически невозможно. Данный подход основан на совместном использовании методов ИК-спектроскопии, теории функционала плотности с учетом растворителя и молекулярной динамики (МД) с классическими силовыми полями.

В качестве объектов исследования были выбраны водные растворы аминокислот с нейтральной боковой цепью и гуанидин-ацетат. Эта контактная ионная пара является удобной моделью солевых мостиков, образующихся в белках и пептидах. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Методом МД с классическими силовыми полями изучить строение первой гидратной оболочки и рассчитать ИК-спектр водных растворов аминокислот с нейтральной боковой цепью;

2. Исследовать процессы микросольватации цвиттер-иона глицина в воде, в частности, описать на атомном уровне структуру гидратной оболочки, посредством расчетов кластеров глицин-6H<sub>2</sub>O и глицин-7H<sub>2</sub>O методами теории функционала плотности с учетом растворителя в приближении поляризуемого континуума (приближение РСМ);

3. Выявить спектральные особенности водных растворов глицина, фенилаланина и пролина посредством совместного использования расчетных методов с явным и неявным (приближение РСМ) учетом полярного растворителя.

4. Методом спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) получить ИК-спектр водного раствора ионной пары гуанидин-ацетат;

5. Методом теории функционала плотности с неявным учетом растворителя (приближение РСМ) рассчитать ИК-спектр контактной ионной пары гуанидин-ацетат с двумя Н-связями в воде;

6. Методом классической МД изучить спектральные проявления сильной Н-связи с явным учетом динамики структурных изменений контактной ионной пары гуанидин-ацетат в водном растворе.

**Научная новизна и достоверность результатов.** В настоящей работе исследованы строение и спектральные свойства сильных межмолекулярных N-H<sup>+</sup>...O связей в водных растворах цвиттер-ионов аминокислот и комплекса гуанидин-ацетат. В незаряженных системах/комплексах такие связи образуются только в конденсированных средах, поэтому сведения о структуре и спектральных особенностях этих связей носят бессистемный характер. В настоящей работе основное внимание уделяется частотному диапазону 1900 – 2800 см<sup>-1</sup>, который обычно не изучается при спектральных исследованиях белков и пептидов. Строение и спектральные свойства сильных межмолекулярных N-H<sup>+</sup>...O связей в водной среде исследованы с помощью подхода, развитого в настоящей работе. Этот подход заключается в совместном использовании методов ИК-спектроскопии, теории функционала плотности с учетом растворителя и МД с классическими силовыми полями.

Достоверность результатов обеспечивалась высоким техническим уровнем проведения спектральных исследований и одновременным использованием методов квантовой химии и МД, тщательным анализом расчетных характеристик и их сопоставлением с доступными экспериментальными данными, согласием с выводами других исследователей. Все основные результаты диссертации являются новыми и были впервые получены в работах соискателя.

**Практическая значимость.** Практическая значимость полученных результатов определяется необходимостью систематизации данных по строению и спектральным свойствам сильных межмолекулярных N-H<sup>+</sup>...O связей в конденсированных средах для их использования в направленном нековалентном (супрамолекулярном) синтезе наноструктур и двухкомпонентных кристаллов лекарственного назначения, а также для тестирования поляризуемых моделей классических силовых полей, необходимых для МД расчетов строения и спектральных свойств систем с сильными N-связями в водных и структурированных средах.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Развита методика, позволяющая исследовать спектральные свойства и строение сильных межмолекулярных N-H<sup>+</sup>...O связей в водной среде, посредством совместного использования методов ИК-спектроскопии, теории функционала плотности с учетом растворителя и МД с классическими силовыми полями.

2. Данный подход использован для изучения строения сольватной оболочки и ИК-спектра водных растворов аминокислот с нейтральной боковой цепью. Специфической особенностью ИК-спектра водного раствора глицина и фенилаланина является полоса в области ~ 2300 см<sup>-1</sup>. Она обусловлена валентными колебаниями NH<sub>3</sub><sup>+</sup> группы аминокислот, образующей с молекулами воды первой гидратной оболочки сильные N-связи. Отсутствие этой полосы у пролина объясняется низкой кислотностью протонов группы NH<sub>2</sub><sup>+</sup> по сравнению с группой NH<sub>3</sub><sup>+</sup> глицина и фенилаланина.

3. Методом спектроскопии НПВО был получен ИК-спектр водного раствора ионной пары гуанидин-ацетат в области 400 – 4000 см<sup>-1</sup>. Отнесение полос в экспериментальном спектре было выполнено посредством совместного использования методов квантовой химии и МД. Показано, что ИК-интенсивные полосы в области 1670, 1550 и 1410 см<sup>-1</sup> обусловлены валентными и деформационными колебаниями групп, формирующих восьмичленное кольцо бидентатной структуры гуанидин-ацетат. Малоинтенсивная, широкая полоса в области 2100 – 2300 см<sup>-1</sup> обусловлена колебаниями +N-H групп, образующих сильные межмолекулярные N-H<sup>+</sup>...O связи в комплексе гуанидин-ацетат.

4. Показано, что идентификация сильных межмолекулярных N-H<sup>+</sup>...O связей в белках и пептидах требует проведение спектральных исследований в области 1900 – 2800 см<sup>-1</sup>.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации докладывались на научных семинарах медико-биологического факультета ВГУ и кафедры квантовой химии РХТУ им. Д. И. Менделеева, были представлены на XII Всероссийской конференции с международным участием “Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах” (Иваново, 2015 г.), X Всероссийской



школы-конференции молодых ученых “Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем ” (Иваново, 2015 г.), конференции “XVIII Симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул” (Ярославль, 2016 г.).

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах из списка ВАК РФ и 1 статья в журнале, индексируемом в базах данных Web of Science и Scopus.

**Структура и объём работы.** Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка использованной литературы (154 источника). Диссертация включает 37 рисунков и 10 таблиц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Экспериментальные и теоретические исследования сильных Н-связей в водных растворах аминокислот и комплекса гуанидин-ацетат.

Межмолекулярная водородная связь (Н-связь) – специфическое нековалентное взаимодействие, возникающее между атомом водорода, несущим на себе частичный положительный заряд и электроотрицательным атомом с неподеленной электронной парой [74]. Особенностью Н-связи является её направленный характер. В 2011 году IUPAC дал расширенное толкование Н-связи [49], в результате, разнообразные контакты С-Н...О стали рассматриваться как водородные связи. В данной работе будут рассматриваться «классические» (conventional) О-Н...О, N-Н...N, N-Н...О и О-Н...N связи, которые играют важную роль в стабилизации пространственной структуры и определении специфических свойств большинства биологических систем [124]. Мерой силы Н-связей является её энергия,  $E_{int}$ . Следуя [129], мы будем разделять межмолекулярные Н-связи на слабые ( $E_{int} < 15$  кДж/моль), средние ( $15 < E_{int} < 60$  кДж/моль) и сильные ( $E_{int} > 60$  кДж/моль).

В 1953 году Уотсоном и Криком впервые было установлено, что структура пептидов стабилизуется именно за счет N-Н...О=C связей [150]. Позднее было найдено, что Н-связи приводят к стабилизации вторичной структуры белков и нуклеиновых кислот в целом, что способствовало более детальному изучению их структуры и свойств [42, 93]. Также показано, что Н-связи образуются и играют большую роль в многих биологических процессах [63, 151]. Среди которых, значительное внимание уделяется процессам сольватации белков. Согласно [37], что в водных средах полярные группы белковых молекул всегда связаны Н-связью либо с водой, либо с другой полярной группой белка. Прочность этих водородных связей определяет структуру данных молекул в растворе. Широкое распространение из простейших моделей, использующихся для изучения процессов сольватации белков, получили водные растворы аминокислот [13, 24,

75], так как аминокислоты являются структурными единицами белков, и, следовательно, изучение их взаимодействий с водой позволяет нам лучше понимать процессы сольватации белков и пептидов.

В воде аминокислоты имеют тенденцию к переносу протона водорода Н от  $-\text{COOH}$  группы к  $-\text{NH}_2$  группе, что приводит к ионизации внутри молекулы. В результате, аминокислоты имеют цвиттер-ионную форму, содержащую в себе одновременно положительный и отрицательный ионные центры (рис. 1) [21].

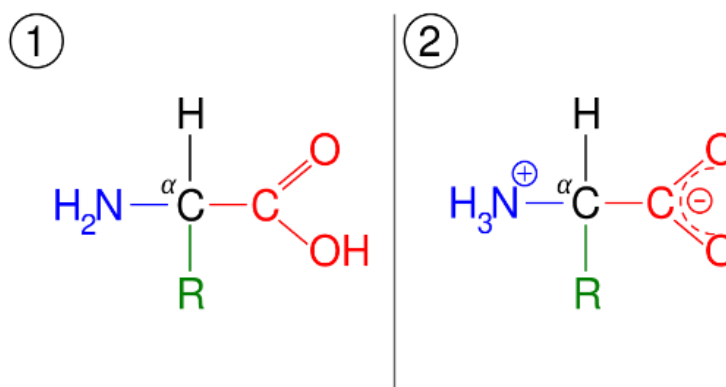


Рисунок 1. Незаряженная молекула (1) и цвиттер-ион (2) аминокислоты

Цвиттер-ионы аминокислот после их формирования будут стабилизированы Н-связями, которые образуются при непосредственном взаимодействии окружающих молекул воды с заряженными группами  $\text{NH}_3^+$  and  $\text{COO}^-$  цвиттер-ионов [137]. В последние годы взаимодействие аминокислот с молекулами воды на микроскопическом уровне изучалось различными методами квантовой химии и вычислительной физики [23, 25, 29, 31, 41, 51, 52, 62, 66, 72, 73, 80, 110, 114, 119, 121, 131-133, 140, 147]. Однако, характеристики такого взаимодействия не выяснены окончательно до сих пор. Для описания сольватации аминокислот на атомном уровне часто применяют методы квантовой химии, в частности методы теории функционала плотности (ТФП). При этом для учета растворителя используется дискретно-континуальная модель [138]. Один из основных вопросов, возникающих при использовании такой модели – это минимальное количество молекул воды, образующих Н-связи с заряженными группами цвиттер-иона, и входящих в состав первой гидратной оболочки. Этот вопрос

широко обсуждался в работах [28, 48, 120, 125, 148, 149]. В частности, было показано [48, 148, 149], что в случае системы глицина\*1H<sub>2</sub>O цвиттерионная форма неустойчива, и оптимизация геометрии кластера всегда приводит к «классической» форме аминокислоты. В других работах [120] установлено, что для стабилизации цвиттер-ионной формы глицина, по крайней мере требуется три молекулы воды, так как образование трех Н-связей между группами цвиттер-иона глицина NH<sub>3</sub><sup>+</sup> и COO<sup>-</sup> затрудняет перенос протона между этими группами. Тем не менее, для кластера глицин\*3H<sub>2</sub>O цвиттерионная форма оказывается менее устойчивой, чем нейтральная форма. В случае кластеров глицин\*4H<sub>2</sub>O и глицин\*5H<sub>2</sub>O, цвиттерионные формы глицина более устойчивы по сравнению с нейтральными и соответствуют глобальному минимуму [125].

Кроме того, было получено более строгое описание процессов сольватации аминокислот посредством явного учета растворителя методом молекулярной динамики и Монте-Карло с классическими силовыми полями [25, 31, 51, 62, 114, 131, 139], а также методом интегральных уравнений в приближении RISM [52, 140]. Указанные подходы дали ценную информацию о гидратационных структурах цвиттер-ионов аминокислот. Однако, полученные результаты очень чувствительны к типу силового поля и моделям воды, используемых в расчетах [94].

Процессы сольватации глицина в воде, также изучались методом *ab initio* молекулярной динамики (CPMD) [91]. Согласно этой работе, группа COO<sup>-</sup> в цвиттер-ионе образует в ~ 4.7 Н-связи с молекулами воды, в то время как группа NH<sub>3</sub><sup>+</sup> образует ~ 3.0 Н-связи.

Таким образом, в настоящее время в литературе получен широкий набор данных, характеризующий процессы сольватации аминокислот на микроскопическом уровне, в частности, число молекул воды, образующих Н-связи с цвиттер-ионами. Однако, указанные данные весьма противоречивы.

Вместе с анализом геометрического строения аминокислот в воде и структуры сольватной оболочки, исследовались их спектральные особенности [1, 24, 27]. Основное внимание уделялось двум частотным областям: так называемым

полосам Амид А и В, находящимся выше  $2900\text{ см}^{-1}$ , и полосам Амид I, II и III, лежащим ниже  $1800\text{ см}^{-1}$  [12, 44, 46, 57, 105, 153]. Область  $1900 - 2800\text{ см}^{-1}$  обычно не исследуется. Согласно [112, 130] в этой области лежат полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями групп X-H, где X = O и N, образующих короткие (сильные) Н-связи.

Известно, что N-H<sup>+</sup>...O связи играют решающую роль в формировании и стабилизации вторичных структур белков ( $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -листы). Энергия этих связей составляет  $\sim 17\text{ кДж/моль}$  [143], то есть это Н-связи промежуточной силы. Дополнительная стабилизация биологических макромолекул обусловлена наличием так называемых солевых мостиков или контактных ионных пар (КИП) [64, 85, 108, 123, 147, 152]. Они обычно образуются при взаимодействии между группами NH<sub>3</sub><sup>+</sup> и COO<sup>-</sup> боковых групп аминокислотных остатков. Более 40% солевых мостиков в белках возникают в результате взаимодействия между гуанидиновой и карбоксильной группами боковых цепей, например, взаимодействия Arg-Glu и Arg-Asp (рис. 2 и 3)

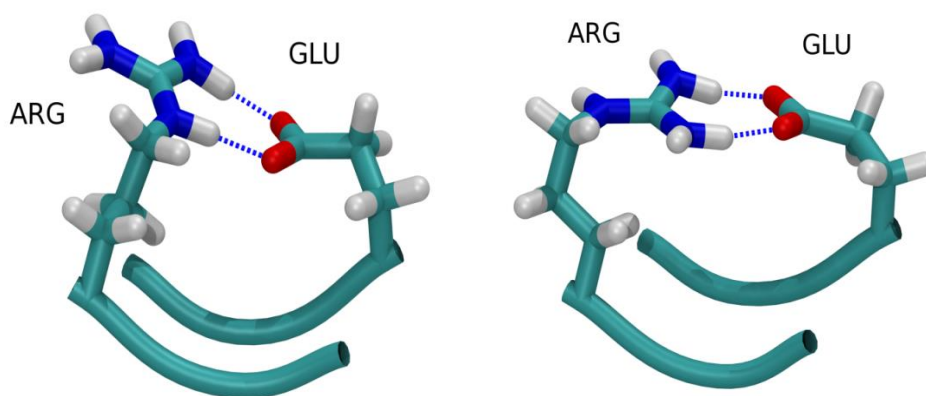


Рисунок 2. Бидентатный солевой мостик в КИП Arg-Glu. Слева – «side-on», справа – «end-on» структуры [144]. Красным цветом показаны атомы кислорода, синим – азота, серым – водорода. Водородные связи обозначены синими пунктирными линиями.

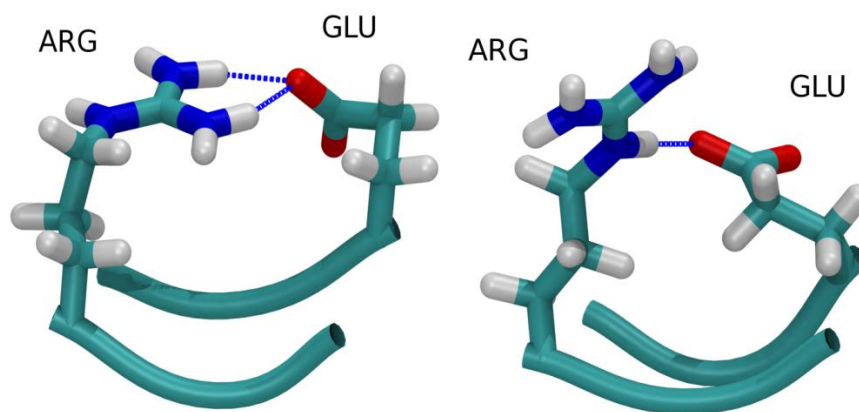


Рисунок 3. Монодентатный солевой мостик в КИП Arg–Glu.

Слева – «backside», справа – «N-epsilon» структуры [144]. Цвета, используемые для обозначения атомов, определены в подписи к рис. 2. Водородные связи обозначены синими пунктирными линиями.

Комплекс гуанидин-ацетат в воде является наиболее простой моделью, удобной для разнообразных теоретических исследований, включая МД-моделирование, солевых мостиков. Этот комплекс представляет собой реальную систему с короткими межмолекулярными Н-связями; расстояние N...O составляет около 2,8 Å [107, 126]. Строение и процессы диссоциации КИП гуанидин-ацетат в воде и в ДМСО (диметилсульфоксиде) изучались различными экспериментальными [65, 127] и расчетными [47, 122] методами. Показано, что ионная пара гуанидин-ацетат в воде может существовать в виде следующих структур: бидентарная структура (структура с двумя Н-связями), монодентарная структура (структура с одной Н-связью) [103, 122] и сольватно-разделенная структура [154]. ИК-спектр водного раствора гуанидин-ацетата в области 400 – 4000 см<sup>-1</sup> опубликован [111], однако, отнесения полос произведено не было.

## 1.2. Квантово-химические методы расчета с неявным учетом растворителя

Методы молекулярного моделирования в настоящее время стали незаменимым инструментом изучения биомолекул, позволяющим решать широкий класс задач, зачастую недоступных экспериментальным методам.

Методы молекулярного моделирования широко используются для изучения функционально-структурных взаимосвязей в биомолекулах, и исследования свойств отдельных молекул и их ансамблей. Одними из наиболее распространенных подходов, используемых при моделировании биологических систем на атомном уровне, являются методы вычислительной квантовой химии.

Методы квантовой химии основаны на представлении молекулярных систем как совокупности ядер и электронов, что приводит к необходимости численного решения уравнения Шредингера с использованием приближений разного уровня точности. Однако, при решении уравнения Шредингера систем с большим числом частиц возникают сложности, связанные с невозможностью вычисления волновой функции с достаточной точностью и проблем с хранением волновой функции (так называемый экспоненциальный барьер) [82], так как многоэлектронная волновая функция зависит от  $N$  переменных - по 3 пространственных координаты на каждый из  $N$  электронов. Поэтому точное решение уравнения Шредингера (ab initio подходы) для многочастичных систем является практически нереализуемой задачей.

В настоящее время существует достаточно развитая иерархия квантово-химических подходов, каждый из которых ориентирован на определенные задачи. В частности, для расчетов структурных параметров, т.е. для определения геометрических конфигураций точек минимальной энергии на потенциальной поверхности основного электронного состояния модельной молекулярной системы, и для расчетов колебательных спектров сейчас чаще всего применяют методы теории функционала электронной плотности (ТФП или DFT – density functional theory).

### **1.2.1. Основы теории функционала плотности**

Суть теории функционала электронной плотности состоит в использовании при описании атомно-молекулярных систем распределения электронной плотности. Это ведет к существенному упрощению расчетов. В отличие от

электронной волновой функции, которая не является экспериментально наблюдаемой характеристикой, электронная плотность может быть измерена с помощью дифракции рентгеновских лучей [17, 18, 84].

Основой ТФП являются теоремы Хоэнберга - Кона [61]. Первая теорема гласит, что существует однозначное соответствие между электронной плотностью многоэлектронной системы в ее основном состоянии и электростатическим потенциалом ядер и внешнего статического электрического поля, т.е. так называемым внешним потенциалом. Вторая теорема утверждает о существовании универсального функционала электронной плотности, который представляет из себя сумму кинетической энергии электронов системы и их обменно-корреляционной энергии, минимум которого достигается в случае электронной плотности основного состояния.

К сожалению, вторая теорема Хоэнберга-Кона не дает вида функционала электронной плотности, поэтому на практике возникают некоторые трудности при использовании электронно-плотностных подходов в квантово-химических расчетах. Существует несколько способов решения данной проблемы. Во-первых, плотность кинетической энергии может быть приближенно описана с помощью подходов Томаса-Ферми или градиентного разложения с точностью до членов второго порядка – подхода Киржница [81]. Последний подход широко применяется при исследовании экспериментально полученной электронной плотности. Во-вторых, существует формализм Кона-Шэма, в рамках которого зависимость электронной энергии системы от электронной плотности можно в виде:

$$E_{\text{КШ}}[\rho] = T_{\text{КШ}}[\rho] + \int V_{\text{я}}(r)\rho(r)dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} drdr' + E_{xc}[\rho], \quad (1)$$

где  $T_{\text{КШ}}[\rho] = -\frac{1}{2}\sum_i \nabla^2 \phi_i(r)$ ,  $\phi_i$  – орбитали Кона-Шэма, описывающие невзаимодействующие электроны, причем  $\rho(r) = \sum_i [\phi_i(r)]^2$  совпадает с  $\rho_{\text{точн}}(r)$ ;



$V_{\alpha}(r) = \sum_a^K \frac{Z_a}{|R_a - r|}$  описывает притяжение электронов к ядрам;

$\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr'$  описывает кулоновское отталкивание электронов;

$E_{xc}[\rho]$  – обменно-корреляционная энергия электронов, которую принято представлять в виде:  $E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho]$ , т.е. представлять обменно-корреляционную энергию как сумму обменной и корреляционной энергий.

Одноэлектронные уравнения Кона-Шема получаются из минимизации функционала энергии и условия ортонормированности  $\phi_i$ :

$$h_i^{\text{КШ}} \phi_i(r) = \varepsilon_i \phi_i(r), \quad i = 1, 2, 3 \dots, N \quad (2a)$$

$$h_i^{\text{КШ}} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + \sum_a^K \frac{Z_a}{|R_a - r_i|} + \int \frac{\rho(r')}{|r_i - r'|} dr' + v_{xc}(r_i), \quad (2б)$$

Данные уравнения по виду напоминают уравнения Хартри-Фока, оператор Кона-Шема предстает аналогом оператора Фока, а  $v_{xc} = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho}$ . Система уравнений

Кона-Шэма решается методом самосогласования.

Важным обстоятельством является то, что результаты, полученные при решении уравнений Кона-Шэма, являются точными в двух случаях: для электронного газа в области слабо меняющейся плотности и в области высокой плотности. В первом случае выполняется условие  $\frac{r_s}{r_0} \ll 1$  ( $r_s$  – радиус Вигнера-

Зейтца, а  $r_0$  – расстояние дальше которого начинается значительное изменение электронной плотности) [4]. Тогда выражение для  $E_{xc}[\rho]$  и  $T_{\text{КШ}}[\rho]$  в этом случае

можно записать в виде:

$$E_{xc}[\rho] = \int v_{xc}(\rho) \rho(r) dr + \int v_{xc}^{(2)}(\rho) |\nabla \rho(r)|^2 dr + \dots \quad (3)$$

$$T_{\text{КШ}}[\rho] = \int \frac{3}{10} (\pi^2 \rho(r))^{2/3} \rho(r) dr + \int t^{(2)}(\rho) |\nabla \rho(r)|^2 dr + \dots \quad (4)$$

Во втором случае – в случае электронного газа высокой плотности ( $r_s \ll 1$ ) кинетическая энергия больше обменно-корреляционной энергии на порядок  $r_s$ .

Следовательно, неточность аппроксимации обменного и корреляционного функционала незначительно влияет на точность оценки полной энергии.

Таким образом, точные аналитические выражения для функционалов обменной и корреляционной энергии известны только для частного случая газа свободных электронов. Поэтому основная задача метода теории функционала плотности заключается в поиске удачной аппроксимации обменно-корреляционного функционала. Для решения этой задачи применяют различные приближения.

Запишем обменно-корреляционную энергию через обменную и корреляционную энергии, приходящиеся на один электрон ( $\varepsilon_x$  и  $\varepsilon_c$ ):

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] = \int \varepsilon_x[\rho(r)] \rho(r) dr + \int \varepsilon_c[\rho(r)] \rho(r) dr \quad (5)$$

Так же учтем вклады электронов, имеющих различные спины:

$$E_x[\rho] = E_{x\uparrow}[\rho] + E_{x\downarrow}[\rho], \quad (6)$$

$$E_c[\rho] = E_{c\uparrow\uparrow}[\rho] + E_{c\downarrow\downarrow}[\rho] + E_{c\uparrow\downarrow}[\rho] \quad (7)$$

Практически все приближения ТФП используют модель однородного невырожденного газа невзаимодействующих электронов во внешнем поле ядер (local density approximation – LDA) [19]. Волновые функции такого электронного газа являются бегущими волнами, а его электронная плотность неизменна вне зависимости от того, что какая точка системы рассматривается. Принимается, что в каждой точке системы соотношения, полученные для однородного газа

электронов, справедливы, но в случае, если электронная плотность газа равна точной электронной плотности в этой точке, что возможно, когда электронная плотность является медленно меняющейся функцией координат.

Обменная энергия в LDA-модели в случае, когда спиновые плотности не равны (local spin density approximation – LSDA), которая привлекательна своим исключительно простым выражением, представляется в виде:

$$E_x^{LSDA} = -2^{1/3} C_x \int (\rho_{\uparrow}^{4/3} + \rho_{\downarrow}^{4/3}) dr, \quad (8)$$

где  $C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3}$ .

В случае замкнутых оболочек:

$$E_x^{LDA} = -C_x \int \varepsilon_x^{LDA}(r) \rho(r) dr \quad (9)$$

где  $\varepsilon_x^{LDA} = C_x \rho^{1/3}$ .

Выделим в обменно-корреляционный потенциал  $v_{xc} = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho}$  обменный и корреляционный вклады:  $v_{xc} = v_x + v_c$ . Обменные потенциалы в приближении LSDA имеют виды:

$$v_{x\uparrow}(r) = - \left[ \left( \frac{6}{\pi} \right) \rho_{\uparrow}(r) \right]^{1/3}, \quad (10)$$

$$v_{x\downarrow}(r) = - \left[ \left( \frac{6}{\pi} \right) \rho_{\downarrow}(r) \right]^{1/3} \quad (11)$$

Так же возможно не рассматривать различные спиновые плотности в явном виде, а записать плотность обменной энергии, приходящейся на один электрон через параметр спиновой поляризации:

$$\zeta = \frac{\rho_{\uparrow} - \rho_{\downarrow}}{\rho_{\uparrow} + \rho_{\downarrow}} \quad (12)$$

Тогда:

$$\varepsilon_x^{LSDA} = -\frac{1}{2} C_x \rho^{\frac{1}{3}} \left[ (1 + \zeta)^{\frac{4}{3}} + (1 - \zeta)^{\frac{4}{3}} \right] \quad (13)$$

В случае корреляционной энергии, приходящейся на один электрон,  $\varepsilon_c$ , основная сложность заключается в том, что она не имеет аналитического представления. Для ее определения проводится численный расчет методом Монте-Карло, после чего результат расчета аппроксимируется аналитическим выражением. Одно из популярных выражений, полученных таким методом для  $\varepsilon_c^{LSDA}(\varepsilon_c^{VWN})$  записывается следующим образом [146]:

$$\varepsilon_c^{VWN} = A \left\{ \ln \frac{x^2}{X(x)} + \frac{2b}{Q} \operatorname{arctg} \frac{Q}{2x+b} - \frac{bx_0}{X(x_0)} \left[ \ln \frac{(x-x_0)^2}{X(x)} + \frac{2(b+2x_0)}{Q} \operatorname{arctg} \frac{Q}{2x+b} \right] \right\}, \quad (14)$$

$$\text{где } x = r_s^{1/2}, r_s = \left[ \frac{3}{4\pi\rho(r)} \right]^{1/3}, X(x) = x^2 + bx + c, Q = (4c - b^2)^{1/2}.$$

В спин-поляризованном случае:  $A = 0.0310907$ ,  $x_0 = -0.743294$ ,  $b = 20.1231$ ,  $c = 101.578$ . В случае замкнутых оболочек:  $A = 0.0621814$ ,  $x_0 = -0.409286$ ,  $b = 13.0720$ ,  $c = 42.7198$ .

Однако сама по себе модель однородного электронного газа не дает удовлетворительных результатов при описании атомов, молекул или кристаллов, т.к. в этих объектах невозможно считать распределение электронной плотности однородным. Для учета неоднородности распределение электронной плотности можно было бы использовать разложение в ряд Тейлора относительно энергий LSDA в каждой точке, если бы такое разложение всегда сходилось бы. Так как на практике это не всегда так, применяется метод GGA (generalized gradient approximation) в каждой точке молекулы. Таким образом, общее выражения для обменной и корреляционной энергии можно записать в виде:

$$\varepsilon_x^{GGA}[\rho] = \varepsilon_x^{LSDA}[\rho] + \Delta\varepsilon_x(\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho, \dots), \quad (15)$$

$$\varepsilon_c^{GGA}[\rho] = \varepsilon_c^{LSDA}[\rho] + \Delta\varepsilon_c(\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho, \dots) \quad (16)$$

Одним из несомненных недостатков DFT является то обстоятельство, что отсутствует единый способ ввода поправок  $\Delta\varepsilon_x$  и  $\Delta\varepsilon_c$ . Тем не менее, существуют общие требования, которым должны соответствовать функционалы [19]:

- 1)  $E_x[\rho]$  и  $E_c[\rho]$  должны быть отрицательны,
- 2)  $E_x[\rho] = -\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} drdr'$ , если  $\int \rho(r)dr = 1$ ,
- 3)  $E_c[\rho] = 0$ , если  $\int \rho(r)dr = 1$ ,
- 4)  $E_{xc}[\rho] \geq -D \int \rho^{\frac{4}{3}}(r)dr$ ,  $1,44 < D < 1,68$ ,
- 5)  $E_{xc}[\rho] \rightarrow E_{xc}^{LSDA}[\rho]$  при  $\rho_{\uparrow}$  и  $\rho_{\downarrow} = \text{const}$ .

Для потенциалов выдвигаются следующие требования:

- 1)  $v_x \rightarrow -\frac{1}{r}$  при  $r \rightarrow \infty$
- 2) значения  $v_x$  и  $v_c$  конечны на ядрах.

Также корреляционная и обменная плотности энергии должны подчиняться определенным правилам преобразования масштаба [68, 104, 128].

В настоящее время наиболее популярными в квантовой химии являются следующие GGA функционалы:

**В** или **B88** – функционал Беке [32]:

$$\varepsilon_x^{B88} = \varepsilon_x^{LSDA} - \sum_{spin} \rho_{\uparrow}^{\frac{1}{3}} \frac{\beta X_{\uparrow}^2}{1 + 6bX_{\uparrow} \text{arcsh}(X_{\uparrow})} \quad (17)$$

где  $X_{\uparrow} = \frac{|\nabla\rho_{\uparrow}|}{\rho_{\uparrow}^{\frac{4}{3}}}$ ,  $\varepsilon_x^{LSDA} = -\frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}(r)$ ,  $\beta$  и  $b$  – эмпирически подобранные

параметры.

**PW91** – обменно-корреляционный функционал Пердью-Ванга-Бурка, который является модификацией потенциала P86 [116]:

$$\varepsilon_x^{PW91} = \varepsilon_x^{LDA} \frac{1 + a_1 x \operatorname{arcsch}(xa_2) + [a_3 + a_4 \exp(-bx^2)]x^2}{1 + a_1 x \operatorname{arcsch}(xa_2) + a_5 x^2} \quad (18)$$

где  $x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}}$ ;  $a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, b$  – эмпирически подобранные параметры

$$\varepsilon_c^{PW91} = \varepsilon_c^{LSDA} + H_0 + H_1 \quad (19a)$$

$$H_0 = \frac{\beta}{2\alpha} g^3 \ln\left(1 + \frac{2\alpha}{\beta} \frac{t^2 + At^4}{1 + At^2 + At^4}\right), \quad (19б)$$

$$A = \frac{2\alpha}{\beta} \left[ \exp\left(-\frac{2\alpha}{g^3 \beta^2} \varepsilon_c^{LSDA}\right) - 1 \right]^{-1} \quad (19в)$$

$$H_1 = \frac{16}{\pi} (3\pi^2)^{1/3} [C_c(T_s) - 0,003521] g^3 t^2 \exp\left[-100 g^4 t^2 \left(\frac{k_s}{k_F}\right)^2\right], \quad (19г)$$

$$g = \frac{1}{2} \left[ (1 + \zeta)^{\frac{2}{3}} + (1 - \zeta)^{\frac{2}{3}} \right], \quad (19д)$$

$$t = \frac{|\nabla\rho|}{2gk_s\rho}, \quad k_s = \left(\frac{4k_F}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}}, \quad k_F = (3\pi^2\rho)^{1/3}, \quad (19е)$$

$$C_c(r_s) = 0,001667 + \frac{b_1 + b_2 r_s + b_3 r_s^2}{1 + b_4 r_s + b_5 r_s^2 + b_5 r_s^3}, \quad r_s = \left(\frac{3}{4\rho}\right)^{\frac{1}{3}}, \quad (19ж)$$

где  $\alpha, \beta, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5$  – эмпирически подобранные параметры.

**LYP** — корреляционный функционал, разработанный Ли, Янгом и Парром [90, 100]:

$$\begin{aligned} \varepsilon_c^{LYP} = -a \frac{\gamma}{1 + d\rho^{-\frac{1}{3}}} & \left\{ 1 \right. \\ & + 2b\rho^{-\frac{2}{3}} \exp\left(-c\rho^{-\frac{1}{3}}\right) \left[ \frac{3}{10} (6\pi^2)^{\frac{2}{3}} \left( \rho_{\uparrow}^{\frac{8}{3}} + \rho_{\downarrow}^{\frac{8}{3}} \right) - \rho t_w \right. \\ & \left. \left. + \frac{1}{9} (\rho_{\uparrow} t_w^{\uparrow} + \rho_{\downarrow} t_w^{\downarrow}) + \frac{1}{18} (\rho_{\uparrow} \nabla^2 \rho_{\uparrow} + \rho_{\downarrow} \nabla^2 \rho_{\downarrow}) \right] \right\} \end{aligned} \quad (20a)$$

$$\gamma = 2 \left( 1 - \frac{\rho_{\uparrow}^2 + \rho_{\downarrow}^2}{\rho^2} \right), \quad t_w^{\uparrow} = \frac{1}{8} \left( \frac{|\nabla \rho_{\uparrow}|^2}{\rho_{\uparrow}} - \nabla^2 \rho_{\uparrow} \right), \quad (20б)$$

где  $\gamma, a, b, c, d$  — эмпирически подобранные параметры.

**PBE96** — функционал Пердю-Бурке-Эрнцерхофа [117]:

$$\varepsilon_c^{PBE}(\mathbf{r}) = \varepsilon_c^{LSDA}(\mathbf{r}) + H(\mathbf{r}) \quad (21a)$$

$$H(\mathbf{r}) = \gamma \ln \left[ 1 + \frac{\beta}{\gamma} t^2(\mathbf{r}) \left( \frac{1 + A(\mathbf{r})t^2(\mathbf{r})}{1 + A(\mathbf{r})t^2(\mathbf{r}) + A^2(\mathbf{r})t^4(\mathbf{r})} \right) \right] \quad (21б)$$

$$A(\mathbf{r}) = \frac{\beta}{\gamma \exp\left(-\frac{\varepsilon_c^{LSDA}(\mathbf{r})}{\gamma}\right) - 1} \quad (21в)$$

$$t(\mathbf{r}) = \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|}{2k_s \rho(\mathbf{r})}, \quad k_s(\mathbf{r}) = 2 \left( \frac{3}{\pi} \rho(\mathbf{r}) \right)^{1/6}, \quad (21г)$$

где  $\beta$  и  $\gamma$  — эмпирически подобранные параметры.

Так же существует приближение мета-GGA (MGGA) [87, 136], которое является усовершенствованным методом GGA путем включения в  $\varepsilon_x^{GGA}[\rho]$  и

$\varepsilon_c^{GGA}[\rho]$  члена, связанного с кинетической энергией, который обеспечивал бы равенство нулю плотности корреляционной энергии тех областях, где плотность, преимущественно определяется каким-либо одним электроном:

$$\varepsilon_x^{MGGA}[\rho] = \varepsilon_x^{LSDA}[\rho]\{1 + F_x(\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho, g)\} \quad (22)$$

$$\varepsilon_c^{MGGA}[\rho] = \varepsilon_c^{LSDA}[\rho]\{1 + F_c(\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho, g)\} \quad (23)$$

$$F_i(\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho, g) = 1 + \kappa - \frac{\kappa}{1 + \frac{\chi}{\kappa}}, \quad i = x, c \quad (24)$$

где  $g$  – плотность кинетической энергии,  $\chi$  – функция переменных  $\rho, \nabla\rho, \nabla^2\rho, g$ , имеющая различный вид в различных вариантах MGGA. Одно из преимуществ MGGA-функционалов является тем, что они во многом отвечают требованиям, предъявляемым к функционалам, например, соответствующие потенциалы конечны на ядрах для одноэлектронных плотностей и плавно переходят в LSDA-потенциалы в случае однородного электронного газа, в то время как многие широко применяемые приближения (например, BLYP) не отвечают этому требованию.

В настоящее время большой популярностью применяются гибридные функционалы. В гибридных функционалах обменная энергия рассчитывается с приведением точного результата, полученного методом Хартри-Фока, и обменно-корреляционная энергия имеет вид:

$$E_{xc}^h = aE_{xc}^{HF} + bE_{xc}^{DFT}, \quad (25)$$

где  $a$  и  $b$  – постоянные параметры.

Один из самых популярных гибридных методов является **B3LYP** (Becke, Lee, Yang, Parr) [33]. Согласно которому функционал представляется в виде суммы членов от функционалов в приближении GGA и LDA, взятых из методов DFT и Хартри-Фока:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + b(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (26)$$



где  $a = 0.20$ ,  $b = 0.72$ ,  $c = 0.81$

Таким образом, указанные выше рассуждения дают общее представление об использовании теории функционала плотности для описания электронной структуры многочастичных систем. В настоящее время теория функционала плотности получила широкое распространение среди методов квантово-химических расчетов, так как этот метод сочетает в себе относительно высокую точность и не слишком высокую требовательность к вычислительным мощностям, что делает возможным проведение довольно сложных расчетов больших систем.

### 1.2.2. Модель поляризуемого континуума

Большинство физико-химических процессов протекает в растворах, где существенны эффекты сольватации. На практике одной из современных и доступных моделей, часто используемых для оценки сольватационных эффектов (учета эффектов среды) является модель поляризуемого континуума (Polarizable Continuum Model, PCM) [101, 138].

Растворенная молекулярная система (сольват) моделируется в виде распределения точечных зарядов  $q_i$ , которые обычно размещаются на её атомах, имеющих координаты  $r_i$ . В отсутствие растворителя они создают в точке  $r_i$  электростатический потенциал:

$$\psi_0(r) = \sum_i \frac{q_i}{|r - r_i|} \quad (27)$$

Система зарядов помещается в полость исключенного объема. Электростатическая проницаемость внутри полости  $\varepsilon = 1$  (вакуум). Вне полости находится непрерывная полярная среда, которая характеризуется статической величиной  $\varepsilon = \varepsilon_0$ . Заряды сольвата поляризуют среду. В результате, к вакуумному потенциалу  $\psi_0$  добавляется поле поляризации. Результирующий потенциал  $\psi(r)$  находят как решение трехмерного уравнения Пуассона:

$$\nabla[\varepsilon(r)\nabla\psi] = -4\pi\rho(r); \quad (28)$$

Здесь  $\nabla$  – оператор градиента.  $\rho$  — объёмная плотность заряда. Взаимодействие поля отклика ( $\psi - \psi_0$ ) с зарядами субстрата создает электростатический вклад  $G_{el}$  в свободную энергию сольватации:

$$G(R) = G_{el}(R) + G_{rest}(R) \quad (29)$$

Второе слагаемое  $G_{rest}$  включает неэлектростатические взаимодействия (например, ван-дер-ваальсовы).

Если заряды  $q_i$  достаточно велики, а растворитель полярный ( $\epsilon \gg 1$ ), то  $G_{el}$  составляет основной по величине вклад в полную энергию сольватации.

Величина полного электростатического вклада в свободную энергию сольватации для сферического иона:

$$G_{el} = -\frac{1}{2} \int_a^{\infty} R^2 dR \left[ 1 - \frac{1}{\epsilon(R)} \right] * \left( \frac{Q}{R^2} \right)^2 \quad (30)$$

где  $Q$  – заряд иона.  $R$  – радиальная составляющая сферических координат. Здесь использованы сферические координаты:  $r = (R, \theta, \phi)$ . В терминах континуальной теории: ион помещен в полость исключенного объема с радиусом  $a$ . В классических теориях Борна и Онзагера рассматривались простейшие системы: точечный заряд или точечный диполь в центре сферической полости. Для них уравнение Пуассона дает элементарные аналитические решения. В настоящее время доступны компьютерные программы для его решения в случае произвольных зарядовых распределений при произвольной форме полости. В качестве этой полости берется либо объединением ван-дер-ваальсовских сфер всех атомов, либо так называемая поверхность, доступная растворителю. Расчет в модели РСМ наведенных поверхностных зарядов и определение их местоположения осуществляется путем систематического разделения сферических поверхности полости на маленькие регионы и расчета точечного заряда на каждом элементе поверхности. Указанная модель сольватации РСМ может быть использована для расчета как энергий, так и градиентов в теории ТФП.

### 1.3. Методы молекулярной динамики с классическими силовыми полями

Для молекулярного моделирования больших систем, состоящих из многих тысяч или миллионов атомов, обычно используется метод молекулярной динамики, который известен с середины 20 века. Изначально разработанный в теоретической физике, этот метод моделирования получил большое распространение в химии и, начиная с 1970-х годов, в биохимии и биофизике. Метод молекулярной динамики позволяет оценивать подвижности молекул и отдельных участков молекул, а также оценивать энергию межмолекулярного и внутримолекулярного взаимодействий. Основа метода заключается в решении классических уравнений движения Ньютона [8].

#### 1.3.1. Расчет классических траекторий движения

В методе рассчитываются классические (ньютоновские) траектории движения атомов макромолекулы в силовых полях эмпирических атом-атомных потенциалов. В основу метода положено численное интегрирование классических уравнений движения для системы взаимодействующих частиц [12]:

$$m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = F_i(r), \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (31)$$

где  $i$  – номер атома ( $1 \leq i \leq n$ ),  $r_i$  – радиус-вектор  $i$ -того атома,  $m_i$  – масса  $i$ -того атома,  $N$  – полное число атомов в системе,  $F_i$  – суммарная сила, действующая на  $i$ -ый атом со стороны всех остальных частиц.

В результате решения уравнений (31) составляется траектория системы – зависимость координат от времени моделирования.

Необходимо отдельно отметить, что использование классических уравнений движения для описания движения атомов является допустимым приближением (при обычных условиях), но существуют и некоторые исключения. Например, подобные приближения не оправданы в случае моделирования системы жидкого гелия, находящегося при низких температурах. Также данный метод не способен описывать молекулы в возбужденных состояниях, химические реакции и пр.

В методе молекулярной динамики для решения системы уравнений (31) часто используется скоростная форма алгоритма Верле [134]:

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + v_i(t)\Delta t + \frac{1}{2}a_i(t)\Delta t^2, \quad (32a)$$

$$v_i(t + \Delta t) = v_i(t) + \frac{1}{2}[a_i(t) + a_i(t + \Delta t)]\Delta t, \quad (32б)$$

где  $v_i$  – скорость  $i$ -ой частицы,  $a_i$  – ускорение  $i$ -ой частицы,  $t$  – момент времени.

Другим популярным алгоритмом интегрирования является алгоритм с перешагиванием (leap-frog) [60]:

$$v_i\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) = v_i\left(t - \frac{1}{2}\Delta t\right) + \frac{\Delta t}{m}F_i(t), \quad (33a)$$

$$r_i\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right) = r_i(t) + v_i\left(t + \frac{1}{2}\Delta t\right)\Delta t \quad (33б)$$

Действие алгоритма можно схематически продемонстрировать (рис. 4)

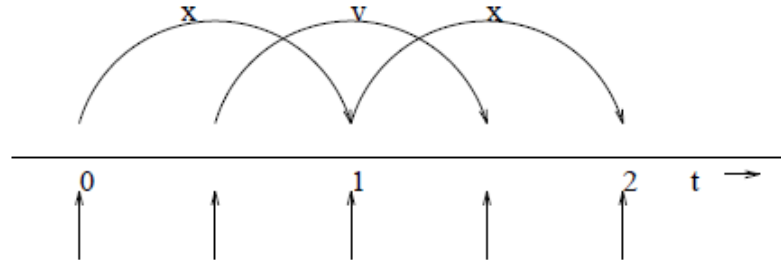


Рисунок 4. Алгоритм интегрирования с перешагиванием [58]

Алгоритм счета можно представить в следующем виде. В начальный момент времени задаются координаты всех частиц системы, скорости рассчитываются исходя из распределения Максвелла-Больцмана:

$$p(v_i) = n \left( \frac{m_i}{2\pi k_B T} \right)^{3/2} \exp \left( -\frac{m_i v_i^2}{2k_B T} \right), \quad (34)$$

где  $k_B$  – постоянная Больцмана,  $T$  – температура,  $m_i$  – масса частицы,  $n$  – число частиц в единице объема.

Затем, на каждом шаге по известным значениям координат, скоростей и ускорений частиц в момент времени  $t$  с помощью различных алгоритмов интегрирования, например, с помощью алгоритма Верле, рассчитываются координаты в момент времени  $t + \Delta t$ . Затем вычисляется сила, действующая на  $i$ -ую частицу со стороны  $j$ -ой частицы:

$$F(r_{ij}) = -\frac{\partial U(r_{ij})}{\partial r_{ij}}, \quad (35)$$

где  $U(r_{ij})$  – энергия взаимодействия  $i$ -ой и  $j$ -ой частиц,  $r_{ij} = |r_i - r_j|$  – расстояние между данными частицами.

После этого находят равнодействующую всех сил, действующих на частицу  $i$  со стороны всех  $j$ -х частиц:

$$F(r) = \nabla U(r), \quad (36)$$

где  $U(r)$  – сумма всех потенциалов взаимодействий в моделируемой системе.

Потенциал всех типов взаимодействий молекулы задается в виде суммы потенциалов всех валентных и всех невалентных взаимодействий:

$$U(r) = U_b + U_\theta + U_\phi + U_p + U_{LJ} + U_{el} + U_{HB}, \quad (37)$$

где  $U_b$  – потенциал валентных связей;  $U_\theta$  – валентных углов;  $U_\phi$  – торсионных углов;  $U_p$  – плоских групп,  $U_{LJ}$  – потенциал Ленарда-Джонса (или потенциал Бакингема);  $U_{el}$  – потенциал электростатических взаимодействий;  $U_{HB}$  – потенциал водородных связей.

Обычно, ковалентные связи описываются гармоническим потенциалом:

$$U_b(r_{ij}) = \frac{1}{2} k_{b,ij} (r_{ij} - r_{e,ij})^2, \quad (38)$$

где  $i$  и  $j$  – атомы, между которыми реализуется ковалентная связь,  $k_{b,ij}$  – силовая константа (жесткость связи),  $r_{e,ij}$  – равновесная длина связи,  $r_{ij}$  – текущая длина связи.

Если требуется описание связей негармоническими потенциалами, то чаще всего используются:

1) потенциал Морзе:

$$U_b(r_{ij}) = D_{ij} \{ \exp[-2\beta_{ij}(r_{ij} - r_{e,ij})] - 2 \exp[\beta_{ij}(r_{ij} - r_{e,ij})] \}, \quad (39)$$

где  $D_{ij}$  – глубина потенциальной ямы,  $\beta_{ij}$  – параметр, характеризующий крутизну потенциальной ямы,  $r_{e,ij}$  – равновесная длина связи,  $r_{ij}$  – текущая длина связи.

2) кубический потенциал:

$$U_b(r_{ij}) = k_{b,ij}(r_{ij} - r_{e,ij})^2 + k_{b,ij}k_{cub,ij}(r_{ij} - r_{e,ij})^3 \quad (40)$$

Основным преимуществом данного потенциала является его вычислительная простота.

В гармоническом приближении валентные углы описываются потенциалом вида:

$$U_{\vartheta}(\vartheta_{ijk}) = \frac{1}{2} k_{\vartheta,ijk} (\vartheta_{ijk} - \vartheta_{e,ijk})^2, \quad (41)$$

где  $i, j, k$  – атомы, соединенные между собой в следующей последовательности  $i-j-k$ ,  $\vartheta_{ijk}$  – текущее значение угла  $i-j-k$ ,  $\vartheta_{e,ijk}$  – равновесное значение угла  $i-j-k$ ,  $k_{\vartheta,ijk}$  – деформационная силовая константа.

Существуют и другие потенциалы для описания деформации валентных углов, например, потенциал, определенный через косинусы или потенциал Юри-Бредли и пр. Силовые константы и равновесные значения длин связей и валентных углов подбираются исходя из равновесной геометрии молекул и их колебательных частот.

Потенциал для торсионных углов может быть задан различными способами. Например, возможно использование потенциала Риктера-Беллеманса:

$$U_{\phi}(\phi_{ijkl}) = \sum_{n=0}^5 C_n (\cos\psi)^n, \quad (42)$$

где  $\psi = \phi - 180^\circ$ ,  $C_n$  – константа.

Также данный потенциал может быть представлен в виде ряда Фурье [20]. Например, такой прием используется в силовом поле OPLS (в этом случае обычно ограничиваются первыми четырьмя членами ряда) [77]:

$$U_{\phi}(\phi_{ijkl}) = \frac{1}{2} [C_1(1 + \cos\phi) + C_2(1 - \cos 2\phi) + C_3(1 + \cos 3\phi) + C_4(1 - \cos 4\phi)], \quad (43)$$

Для плоских групп чаще всего используется гармонический потенциал:

$$U(\theta_{ijkl}) = \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta_{ijkl} - \theta_{e,ijkl})^2, \quad (44)$$

где  $\theta_{ijkl}$  – текущий угол между плоскостями,  $\theta_{e,ijkl}$  – равновесный угол между плоскостями,  $k_{\theta}$  – константа.

В большинстве случаев Ван-дер-ваальсовы взаимодействия атомов описываются потенциалом Леннарда-Джонса:

$$U_{LJ} = \sum_{i,j} \left[ \frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^6} \right]; r_{ij} = |r_i - r_j|, \quad (45)$$

$r_{ij}$  – расстояние между  $i$ -м и  $j$ -м атомами, а  $A$  и  $B$  – параметры, зависящие от типов атомов  $i$  и  $j$ .

Другим популярным потенциалом является потенциал Бакингема, несомненным преимуществом которого по сравнению с потенциалом Леннарда-Джонса является более точное описание отталкивания:

$$U_B = A_{ij} \exp(-B_{ij} r_{ij}) - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6}, \quad (46)$$

где  $r_{ij}$  – расстояние между  $i$ -м и  $j$ -м атомами,  $A_{ij}$ ,  $B_{ij}$  и  $C_{ij}$  – параметры, зависящие от типов атомов  $i$  и  $j$ .

Также для описания невалентных взаимодействий могут использоваться потенциалы Борна-Хаггинса-Мейера и др. [16].

Электростатические взаимодействия задаются кулоновским потенциалом:

$$U_{el} = \sum \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon r_{ij}}; r_{ij} = |r_i - r_j|, \quad (47)$$

где  $q_i, q_j$  – парциальные заряды на атомах,  $\varepsilon$  – диэлектрическая проницаемость среды,  $\varepsilon_0$  – диэлектрическая проницаемость вакуума.

Учет далекодействующих кулоновских взаимодействий производится модифицированным методом Эвальда – PME (Particle Mesh Ewald) [45, 50], базирующимся на быстрых преобразованиях Фурье при суммировании в обратном пространстве. Преимущество данного метода, по сравнению с методом простого суммирования по Эвальду, заключается в большей производительности и поэтому этот метод успешно применяется для систем, состоящих из большого количества частиц [6].

Вид потенциала водородной связи аналогичен потенциалу, описывающему ван-дер-Ваальсовы взаимодействия. В некоторых современных вариантах силовых полей потенциал водородной связи представляет собой комбинацию потенциалов Леннард-Джонса и кулоновских взаимодействий близлежащих атомов [20]

$$U(r_{ij}) = \sum_j^N \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 \varepsilon r_{ij}} + \sum_j^N \left[ \frac{A}{r_{i,j}^{12}} - \frac{B}{r_{i,j}^6} \right], \quad (48)$$

Необходимо отметить, что для увеличения скорости расчетов ван-дер-Ваальсовы и электростатические взаимодействия точно рассчитываются только между атомами, находящимися на расстоянии меньшем, чем радиус отсечки ( $r \leq r_{cut}$ ). При  $r > r_{cut}$  используются различные приближения.

Параметры в потенциалах взаимодействий определяются из экспериментальных данных и квантово-механических расчетов.

### 1.3.2. Ансамбли

Связь молекулярной динамики со статистической физикой осуществляется при помощи эргодической гипотезы, которая устанавливает эквивалентность усреднения по ансамблю и усреднения по времени какого-либо свойства системы [11]. Таким образом, эргодическая гипотеза утверждает, что за длительные периоды времени время, проведенное молекулой в некоторой области фазового



пространства микросостояний (пространство импульсов и координат) с той же самой энергией, пропорционально объему этой области, т.е. что все доступные микросостояния равновероятны за длительный период времени. Это позволяет применять усреднение по ансамблю при описании динамических процессов.

В молекулярно-динамических расчетах обычно используются следующие типы статистических ансамблей, каждый из которых характеризуется набором заданных термодинамических величин (отраженных в названиях ансамблей), тогда как остальные величины определяются усреднением по ансамблю:

**Микроканонический ансамбль (NVE-ансамбль).** В данном ансамбле постоянными являются следующие величины: число частиц, объем и энергия системы, т.е. система не обменивается энергией, а температура не определена. NVE-ансамбль соответствует микроканоническому распределению Гиббса.

**Канонический ансамбль (NVT-ансамбль).** В данном ансамбле постоянными являются: число частиц, объем и температура системы, т.е. возможен обмен энергией с окружающей средой (термостатом). Такой ансамбль соответствует каноническому распределению.

**Изотермо-изобарический ансамбль (NPT-ансамбль).** Ансамбль с постоянными числом частиц  $N$ , давлением  $P$  и температурой  $T$ . Наиболее хорошо соответствует физическим системам, имеющим контакт с тепловым резервуаром. Необходим правильный выбор баростата и термостата.

### **1.3.3. Учет окружающей среды и периодические граничные условия**

В методе молекулярной динамики влияние окружающей среды может быть учтено двумя способами: введением в уравнения движения дополнительного потенциала или добавлением в систему молекул окружающей среды. Первый вариант имеет ряд недостатков. Основная сложность заключается в том, что не существует универсального вида потенциала, дополнительно входящего в уравнения движения [20].

Реализация второго варианта решения проблемы учета окружения крайне вычислительно затратна – в этом случае объем расчетов возрастает  $\sim N^2$ . Однако существует модификация этого подхода, связанная с вводом периодических граничных условий, что позволяет уменьшить объём системы, так как периодические граничные условия позволяют рассматривать сравнительно небольшой объем пространства, в котором расположена изучаемая система. Суть метода заключается в том, что пространство разбивается на равные ячейки с одинаковым содержанием ( $N$  частиц). Границы ячеек соприкасаются. Молекулы, расположенные внутри этой ячейки со временем претерпевают конформационные движения и перемещаются в пространстве (рис.5). При пересечении молекулой границы одной ячейки, она попадает в другую, но это значит, что в первую ячейку с противоположной стороны попадает её образ. При этом моделируется динамика лишь одной основной ячейки. Таким образом, решается проблема краевых эффектов на границах ячейки.

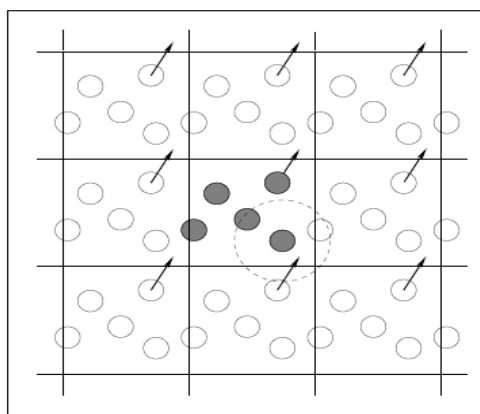


Рисунок 5. Периодические граничные условия в плоскостном случае.

В общем случае, любая ячейка при моделировании задается тремя векторами, которые должны удовлетворять следующим условиям:

$$a_y = a_z = b_z = 0, \quad (49)$$

$$a_x > 0, b_y > 0, c_z > 0, \quad (50)$$

$$|b_x| \leq \frac{1}{2}a_x, |c_x| \leq \frac{1}{2}a_x, |c_y| \leq \frac{1}{2}b_y \quad (51)$$

### 1.3.4. Контроль давления и температуры.

Как уже отмечалось выше, в молекулярно-динамических расчетах обычно используются различные типы статистических ансамблей. Однако для практических приложений более интересны расчеты в NVT ансамбле с постоянными значениями частиц, объема и температуры или в NPT ансамбле, в котором постоянны количество частиц, давление и температура системы. Для того, чтобы поддержать температуру и давление в NPT ансамбле на постоянном значении, применяются различные способы задания термостата и баростата.

В реальных процессах температура системы поддерживается за счет обмена энергией с внешней средой. А в молекулярной динамике температура молекулярной системы вводится через удельное среднее значение кинетической энергии, которую можно выразить в виде:

$$E = \frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N m_i v_i^2, \quad (52)$$

где  $N$  – полное число атомов в системе,  $v_i$  – скорость атома,  $m_i$  – молекулярная масса атома.

Из статистической физики известно, что кинетическая энергия системы и ее температура связаны следующим соотношением:

$$E = \frac{3k_B T}{2}, \quad (53)$$

где  $k_B$  – постоянная Больцмана,  $T$  – температура.

Очевидно, что тогда выражение для температуры в какой-либо определенный момент времени будет иметь вид:

$$T(t) = \frac{1}{3Nk_B} \sum_{i=1}^N m_i v_i^2, \quad (54)$$

$$v_i = \frac{dr_i}{dt} \quad (55)$$

Далее, проведя усреднение по некоторому временному интервалу, в данном случае – времени моделирования, получим значение температуры в ходе молекулярно-динамического моделирования [20]:

$$T = \frac{1}{3Nk_B\tau} \int_{t_0}^{t_0+\tau} \sum_{n=1}^N m_n v_n^2 dt \quad (56)$$

С точки зрения практической применимости, одним из наиболее используемых термостатов для поддержания постоянной температуры является термостат Берендсена [34]. Данный алгоритм медленно корректирует производную температуры по времени согласно уравнению:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{T_0 - T}{\tau} \quad (57)$$

Поток тепла, входящий в систему или выходящий из нее, изменяется путем масштабирования скоростей всех частиц на каждом шаге или на каждом  $n_{TC}$  шаге с параметром масштабирования  $\lambda$ :

$$\lambda = \sqrt{1 + \frac{n_{TC}}{\tau_T} \left[ \frac{T_0}{T \left( t - \frac{1}{2} \Delta t \right)} - 1 \right]} \quad (58)$$

Необходимо отметить, что параметр  $\tau_T$  не равен временной постоянной температурной привязки  $\tau$ , что иллюстрируется следующим выражением:

$$\tau = \frac{2C_V\tau_T}{N_{df}k_B}, \quad (59)$$

где  $k_B$  – постоянная Больцмана,  $C_V$  – полная теплоемкость системы,  $N_{df}$  – полное число степеней свободы.

Причина того, что  $\tau_T \neq \tau$  заключается в перераспределении изменений кинетической энергии, вызванных масштабированием скоростей, между кинетической и потенциальной энергиями, следовательно, изменение температуры меньше, чем масштабирование энергии.

Алгоритм Берендсена эффективно применяется для приведения системы к нужной температуре в начале вычислений или после изменения условий расчета.

Однако для расчетов равновесных систем необходимо использовать более точные методы. При этом часто используется термостат Нозе – Гувера. В этом случае к системе добавляется тепловой резервуар и потери на трение. Сила трения пропорциональна произведению скорости частицы на коэффициент трения  $\xi$ , а производная по времени от  $\xi$  вычисляется как разность между текущей кинетической энергией и энергией, соответствующей исходной температуре [67].

Так же популярен термостат масштабирования скоростей [38], который представляет собой термостат Берендсена с дополнительным стохастическим членом, гарантирующим правильное распределение кинетической энергии:

$$dK = (K_0 - K) \frac{dt}{\tau_T} + 2 \sqrt{\frac{KK_0}{N_f}} \frac{dW}{\sqrt{\tau_T}}, \quad (60)$$

где  $K$  – кинетическая энергия,  $dW$  – винеровский процесс,  $N_f$  – число степеней свободы. Этот термостат генерирует корректный канонический ансамбль.

Для контроля давления чаще всего используется баростат Берендсена [11], который по аналогии с термостатом «привязывает» систему к внешнему «резервуару давления».

Алгоритм Берендсена масштабирует координаты и векторы ячейки на каждом шаге с помощью матрицы  $\mu$ , оказывающей на тензор давления  $P$  воздействие, подобное кинетической релаксации первого порядка в направлении к заданному исходному давлению  $P_0$ :

$$\frac{dP}{dt} = \frac{P_0 - P}{\tau_p} \quad (61)$$

Матрица масштабирования задается в виде:

$$\mu_{ij} = \delta_{ij} - \frac{n_{pc} \Delta t}{3\tau_p} \beta_{ij} \{P_{0ij} - P_{ij}(t)\} \quad (62)$$

где  $\beta$  - изотермическая сжимаемость системы. В большинстве случаев матрица масштабирования является диагональной с одинаковыми значениями на диагонали, которые обычно являются неизвестными. Подобное вполне оправдано,

т.к. значение  $\beta$  влияет только на некритическую временную постоянную релаксации давления, не влияя на само среднее давление.

### 1.3.5. Погрешности метода молекулярной динамики

В ходе молекулярно-динамического моделирования возникают систематические и стохастические погрешности [2]. В случае системы, составленной исключительно из твердых сфер, единственные возникающие ошибки – это ошибки округления (которые относятся к источникам стохастических погрешностей), чего нельзя сказать о системах, включающих в себя потенциалы взаимодействия – в этом случае дополнительным источником ошибок служат силы, действующие на частицы.

Систематические погрешности метода молекулярной динамики связаны с выбранной схемой интегрирования. Теоретически, возможна аналитическая оценка погрешности выбранной схемы интегрирования на каждом шаге интегрирования, но практическая реализация этой возможности вызывает ряд затруднений, т.е. расчет погрешностей проводится численными методами. Например, оценка погрешностей в полученных значениях скоростей и координат проводится следующим образом: производится сравнение траекторий, полученных из одних и тех же начальных условий, но расчет в каждом из случаев проводился с различной точностью. Недостаток данного метода заключается в том, проводится оценка ошибки интегрирования исходя из начальных условий (заданных координат и скоростей частиц системы), а в конце траектории производится замена полученных скоростей частиц противоположно направленными скоростями и происходит расчет обратных траекторий за то же время. В итоге, возможна оценка ошибки интегрирования за общее время моделирования: что в силу неизвестности точных траекторий частиц, погрешность оценивается не полностью. Дабы устранить этот недостаток метода существует прием [9], заключающийся в следующем. Проводится расчет

траекторий за временной промежуток, составляющий половину от общего времени:

$$\Delta v^2(t) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_{j=1}^N (v_{ji} + v_{jf})^2 \right\rangle, \quad (63)$$

$$\Delta r^2(t) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_{j=1}^N (r_{ji} + r_{jf})^2 \right\rangle, \quad (64)$$

где  $r_{ij}$  и  $r_{jf}$  – начальные значения координат и значения координат, полученные в конце расчета, соответственно,  $v_{ji}$  и  $v_{jf}$  – начальные скорости и скорости в конце

расчета, соответственно. Усреднение ведется по ансамблю начальных состояний.

Для того, чтобы выяснить какой тип ошибок преобладает в ходе молекулярно-динамического моделирования производится вычисление значений  $\Delta v^2(2h)$  и  $\Delta r^2(2h)$  при интегрировании на один шаг,  $h$ , вперед и шаг назад. В случае систематических ошибок прослеживается зависимость вида:  $\Delta v^2(2h)$ ,  $\Delta r^2(2h) \sim (h)^{2(a+1)}$ , где  $a$  – порядок аппроксимации схемы. Ошибки округления играют ведущую роль при вычислениях силы,  $\Delta v^2(2h) \sim h^2$ . При уменьшении шага, с определенного момента, величина  $\Delta v^2(2h)$ , как и величина  $\Delta r^2(2h)$ , стремится к постоянному значению, когда становится справедливым неравенство  $\delta F h < \Delta$ , где  $\delta F$  – суммарная ошибка округления при вычислении силы,  $\Delta$  – точность представления числа в ЭВМ. С уменьшением шага интегрирования, использовании схемы более высокого порядка аппроксимации, с увеличением числа частиц в системе и с уменьшением длины числа, с которым оперирует ЭВМ возрастает относительная роль ошибки округления. Это можно объяснить как уменьшением относительной роли систематической ошибки, так и увеличением числа арифметических расчетов на каждом шаге [2].

В работах [3, 9] было показано, что даже с использованием довольно низкого значения  $\Delta$  (7 десятичных знаков), почти во всех выбранных схемах интегрирования с различными значениями шага, систематические ошибки вносят больший вклад по сравнению со стохастическими – по порядку величины эти ошибки сравниваются только при крайне точных расчетах ( $h = 0.005$ ,  $a = 4$ ).

#### **1.4. Метод спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения**

Одним из перспективных экспериментальных методов исследования водных растворов биологических систем является ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) [96]. Традиционные методы, такие как рентгено-структурный анализ и ядерная магнитная резонанс (ЯМР), имеют ограниченную применимость к изучению водных растворов белков и пептидов, поскольку частотные диапазоны, используемые в этих методах, не сопоставимы с собственными колебательными частотами молекул и молекулярных ансамблей биологических систем. Основной проблемой, возникающей при исследовании спектральных особенностей водных растворов методом ИК-спектроскопии, является сильное поглощение воды в области частот  $600 - 1700 \text{ см}^{-1}$  и выше  $2900 \text{ см}^{-1}$ . Поэтому, при регистрации ИК-спектров водосодержащих растворов толщина слоя жидкости в кювете не может быть превышена  $10-100 \text{ мкм}$ . Несмотря на то, что при столь малой толщине из-за наличия в жидкости пузырьков газов, а также эффектов на границе между жидкостью и стенками кюветы могут приводить к искажению в спектре, указанные трудности могут быть преодолены при использовании метода НПВО. Существенным преимуществом метода НПВО является то, что он позволяет количественно или качественно анализировать образцы с минимальной чем или практически без подготовки образцов. При регистрации спектров исследуемых образцов методом НПВО требуется небольшое количество вещества ( $1 - 100 \text{ мг}$ ). Это связано с тем, что глубина проникновения ИК-излучения не зависит от толщины образца. Следовательно, этот подход особенно подходит для измерения



веществ с сильным поглощением в некоторых областях ИК-спектра, например, водных растворов [40]. Метод НПВО позволяет анализировать как обычные жидкие образцы, так и «сложные», как пасты и гели [15]. Следует отметить, этот метод также применяется при получении ИК-спектров порошков или твердых веществ, имеющих неровную поверхность.

Метод НПВО основан на эффекте полного внутреннего отражения от границы раздела между НПВО-элементом с высоким показателем преломления  $n_0$  и исследуемой средой с меньшим показателем преломления  $n$  при угле падения больше критического  $\theta_c$ :

$$\theta_c = \arcsin(n/n_0) \quad (65)$$

Особенности этого метода заключаются в том, что условие полного внутреннего отражения для некоторой длины волны нарушается при ее поглощении исследуемым объектом. Коэффициент отражения уменьшается за счет поглощения неоднородной волны в образце (рис. 6). По величине коэффициента отражения можно определить коэффициенты преломления и поглощения среды. Даже при работе с сильно поглощающими объектами, коэффициент отражения уменьшается не слишком сильно, и отраженное излучение остается вполне измеримым простейшими средствами.

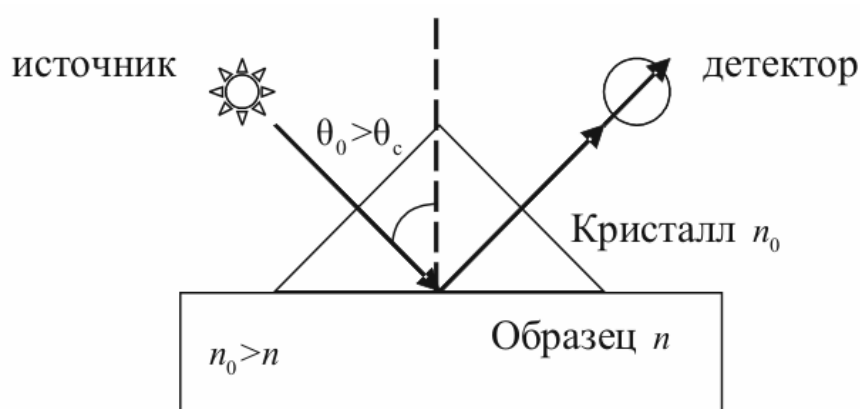


Рисунок 6. Схема НПВО-спектроскопия при отражении от границы кристалл – образец при угле падения больше критического [5]

Характерная глубина проникновения  $d_p$  экспоненциально затухающей неоднородной волны в расположенном на поверхности призмы образце

$$d_p = \frac{\lambda}{2\pi n_0 \sqrt{\sin^2 \theta_0 - (n/n_0)^2}} \quad (66)$$

где  $d_p$  - характерная глубина проникновения,  $\lambda$  – длина волны,  $n_0$  – показатель преломления НПВО-кристалла,  $\theta_0$  – критический угол падения,  $n$  – показатель преломления исследуемой среды.

Количество отражений может изменяться посредством изменения угла падения. Выходящий из кристалла пучок электромагнитных волн собирается детектором (рис. 6). Типичными материалами для НПВО-элементов являются германий, галогениды таллия, селенида цинка. В то же время, кремний является идеальным материалом для измерений в ИК-области электромагнитного спектра. Отличные механические свойства алмаза позволяют использовать его для исследований очень твердых метариалов [102].

Таким образом, метод НПВО оказывается весьма эффективным методом для регистрации ИК-спектров водных растворов, которые практически невозможно получить с помощью «стандартных» методов ИК-Фурье спектроскопии. Обычно водные растворы белков и пептидов исследуются методами ИК-спектроскопии в областях ниже  $1800 \text{ см}^{-1}$  (Амид I, II, III) и выше  $2900 \text{ см}^{-1}$  (Амид A, B). В этих областях у воды наблюдается очень сильное поглощение, однако, белки и пептиды также сильно поглощают в этих областях. В результате получают удовлетворительный спектр после «вычитания» фона. В области  $1900 - 2900 \text{ см}^{-1}$  вода поглощает слабо, однако, интенсивность поглощения, обусловленного сильными (короткими) Н-связями также мала. Таким образом, использование метода НПВО для измерения ИК-спектров исследуемых объектов в настоящей работе является обоснованным.

## 1.5. Выводы

Таким образом, проведенный анализ квантово-химических методов и методов молекулярной динамики показал, что они взаимно дополняют друг друга. Квантово-химические методы на основе теории функционала плотности дают разумные результаты для структуры и колебательных спектров систем с межмолекулярными Н-связями в газовой фазе и полярных апротонных растворителях и позволяют существенно упрощать расчеты при описании атомно-молекулярных систем распределения электронной плотности. В протонодонорных полярных растворителях (вода) возможно образование короткоживущих систем с межмолекулярными Н-связями. В этом случае квантово-химические расчеты в РСМ приближении могут давать недостоверные результаты из-за использования усредненной структуры. В результате остается не учтенным целый ряд короткоживущих систем, в частности, существование структур с сильными (короткими) межмолекулярными Н-связями. Эти проблемы могут быть преодолены посредством использования методов *Ab initio* молекулярной динамики (СРМД), которые имеют один существенный недостаток, а именно: требуют использования больших вычислительных мощностей. Разумный компромисс представляет собой метод молекулярной динамики с классическими силовыми полями. С одной стороны, он позволяет явно рассматривать молекулы растворителя, то есть учитывать короткоживущие системы с сильными (короткими) Н-связями. С другой стороны, не требует больших вычислительных мощностей. Таким образом, комбинированное использование методов ТФП и МД с классическими силовыми полями, представляется наиболее перспективным подходом для исследований сильных Н-связей в биологических объектах и позволяет интерпретировать экспериментальные данные, полученные методом ИК-спектроскопии.

Кроме того, исходя из проведенного анализа литературы следует, что в настоящее время получен широкий набор данных, характеризующий процессы сольватации аминокислот, однако, указанные данные весьма противоречивы.

Показано, что область  $1900 - 2800 \text{ см}^{-1}$ , в которой лежат полосы поглощения, типичные для систем с сильными (короткими) Н-связями, обычно не исследуется.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Объекты исследований

В исследованиях использовались модели водных растворов аминокислот - глицина, фенилаланина и пролина. Такие аминокислоты в воде существуют в виде биполярных цвиттер-ионов. Их структурные формы представлены на рис. 7 и подробные физические свойства описаны в табл. 1.

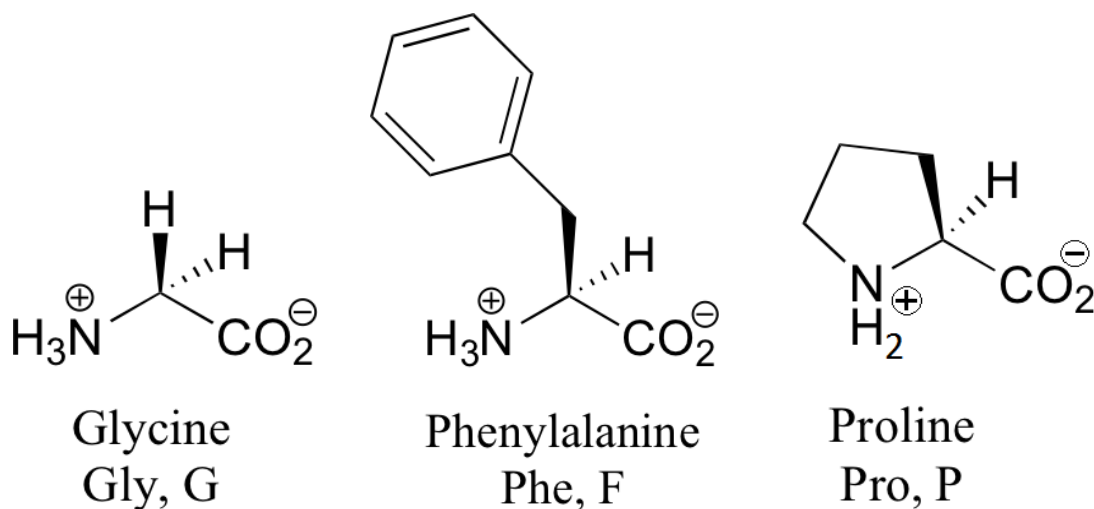


Рисунок 7. Структурные формулы цвиттер-ионов рассматриваемых аминокислот

Таблица 1

Физические свойства моделируемых аминокислот

Характеристика	Глицин	Фенилаланин	Пролин
Внешний вид	Бесцветные моноклинные кристаллы	Мелкие бесцветные кристаллы	Бесцветные игольчатые кристаллы
Молекулярная масса (г/моль)	75,07	165,19	115,13

Температура плавления	290 °С	283 °С	221 °С
Температура разложения	290 °С	283 °С	221 °С
Растворимость в воде [г/100г] (25 °С)	25,3	2,79	162,3
В этаноле [г/100г]	0,043 (25°С)	Пр. нерастворим	1,55 (19 °С)
В диэтиловом эфире	Нерастворим	Нерастворим	Нерастворим
Изоэлектрическая точка, pI	5,97	5,48	6,30
Показатель диссоциации pKa (-COOH), 25°С, вода	2,34	2,18	1,95
Показатель диссоциации pKb (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 25°С, вода	9,58	9,09	10,47

Объектом исследования также служил гуанидин-ацетат, который был приобретен у фирмы Sigma-Aldrich и использовался без дополнительной очистки. Структурная формула гуанидин-ацетата представлена на рис. 8 и его физические свойства описаны в табл. 2. Водный раствор гуанидин-ацетата готовился непосредственно перед измерениями спектров НПВО. Концентрация составила ~ 0.1 М, для таких концентраций проводились экспериментальные исследования процессов диссоциации КИП гуанидин-ацетата в воде [127].

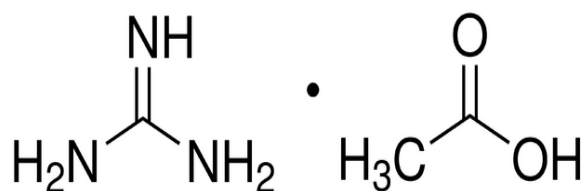


Рисунок 8. Структурная формула гуанидин-ацетата

Таблица 2

Физические свойства гуанидин-ацетата

<b>гуанидин ацетат</b>	
Растворимость	Растворим в воде (10г/100мл).
Молекулярная формула	NH <sub>2</sub> C(=NH)NH <sub>2</sub> •CH <sub>3</sub> COOH
Молярная масса (г/моль)	119.12
Температура кипения	225-230 °С

## 2.2. Измерение ИК-спектров

Спектры водного раствора гуанидин-ацетата были измерены на ИК-фурье-спектрометре VERTEX 70v фирмы BRUKER (ФРГ) методом спектроскопии НПВО с использованием приставки НПВО фирмы PIKE (США) с алмазным рабочим элементом. ИК спектр был получен в области 4000–400 см<sup>-1</sup> с разрешением 4 см<sup>-1</sup>. Экспериментальные исследования по ИК-спектрофотометрии были проведены при активном участии проф. Б.В. Локшина (ИЭОНХ РАН им. А.Н. Несмеянова).

### 2.3. Методика моделирования и расчетов ИК-спектров методом молекулярной динамики с классическими силовыми полями

В работе моделирование и расчет ИК-спектров водных растворов рассматриваемых аминокислот и водного раствора комплекса гуанидин-ацетата с явным учетом растворителя проводились методом молекулярной динамики с классическими силовыми полями. Молекулярно-динамические расчеты проводились при помощи программного пакета Gromacs [59]. Кубическая ячейка состояла из одной молекулы аминокислоты или гуанидин-ацетата и 1000 молекул воды (рис. 9 и рис. 10).

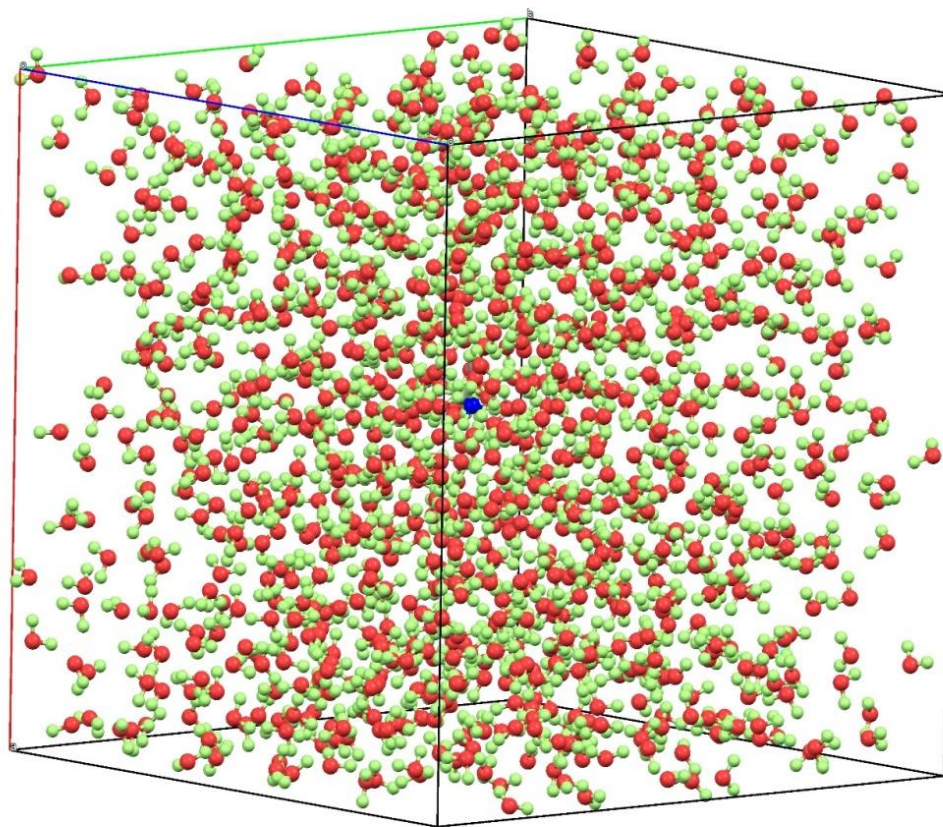


Рисунок 9. Расчётная ячейка глицина. Красным обозначены атомы кислорода, зеленым – водорода. Синим обозначен атом азота группы  $\text{-NH}_3^+$  глицина.



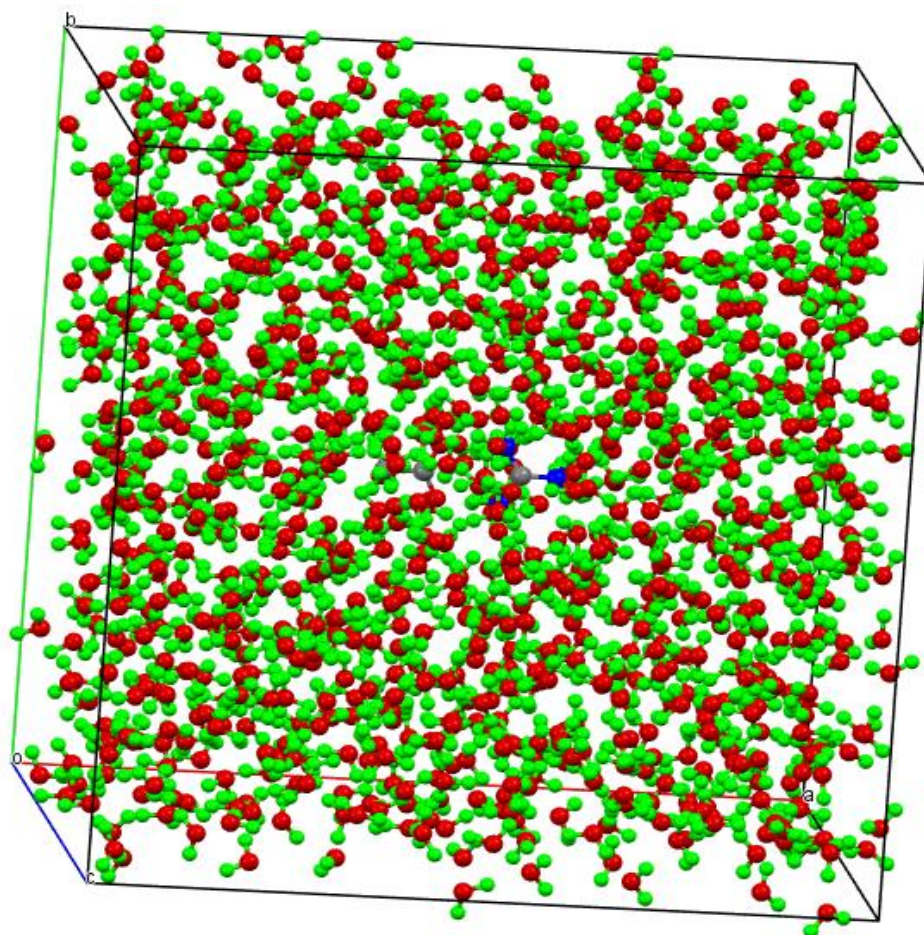


Рисунок 10. Контактная ионная пара гуанидин-ацетат, помещенная в центр ячейки, содержащей 1000 молекул воды. Серым цветом изображены атомы углерода, красным – кислорода, синим – азота, зеленым – водорода.

Все МД расчеты проводились в NPT-ансамбле. В качестве алгоритма интегрирования уравнений динамики был выбран алгоритм с перешагиванием (leap-frog) [60]. Радиус отсечки кулоновских и короткодействующих ван-дер-ваальсовых взаимодействий принимался равным 1.5 и 1.4 нм, соответственно. Учет далекодействующих кулоновских взаимодействий производился модифицированным методом Эвальда – PME [50]. Моделирование проводилось при постоянной температуре 298К. Поддержание температуры на заданном уровне контролировалось с помощью термостата, основанного на масштабировании скоростей со стохастическим членом [38]. Баростатирование осуществлялось с использованием баростата Берендсена [34]. Длина шага

составляла 1 фс при расчетах аминокислот и 0.5 фс при расчете КИП гуанидин-ацетат. Система считалась «термостатированной», то есть «вышла на равновесие», если её полная, кинетическая и потенциальная энергия флуктуировали около определенных значений, которые не изменялись при дальнейших МД расчетах. Длины траекторий, используемые на этапе выхода на равновесие, составляли  $\sim 15$  нс. МД расчеты проводились с использованием различных моделей воды: SPC, SPC/E [147], TIP3P и TIP4P/2005 [148] и двух силовых полей – AMBER [43] и OPLS-AA [150]. Для аминокислот использовалась специальная параметризация, разработанная в 2014 году [62].

Расчет ИК-ангармонического спектра рассматриваемых систем проводился посредством преобразования Фурье автокорреляционной функции дипольного момента  $M$ , рассчитанного методом МД [98]:

$$I(\omega) = \left( \frac{2\pi\omega}{\varepsilon_0 c h n} \right) 2th \left( \frac{h\omega}{4\pi k_B T} \right) Re \int_0^\infty \langle M(t)M(0) \rangle e^{i\omega t} dt,$$

где  $I(\omega)$  – относительная интенсивность ИК-поглощения при частоте  $\omega$ ,  $\langle M(0)M(t) \rangle$  – автокорреляционная функция дипольного момента,  $k_B$  – константа Больцмана,  $h$  – постоянная Планка,  $T$  – температура,  $n$  – показатель преломления,  $c$  – скорость света в вакууме.

#### **2.4. Методика моделирования и расчетов ИК-спектров методом теории функционала плотности**

Для расчета ИК-спектров моделей водных рассматриваемых аминокислот и ИК-спектров водного раствора гуанидин-ацетата с неявным учетом растворителя был использован метод ТФП. Расчеты методом ТФП проводились в приближении B3LYP/6-31G\*\* по программе Gaussian03 [53]. Данный уровень расчетов и базисный набор дает разумные результаты для структуры и колебательных спектров систем с межмолекулярными Н-связями в газовой фазе и полярных растворителях [92, 119]. Частоты колебаний и их ИК-интенсивности находились в гармоническом приближении. Значения гармонических частот,

рассчитанных для газофазных комплексов, масштабировались на 0.9686 [99]. Полярный растворитель (вода) учитывался в приближении поляризуемого континуума (PCM) [101, 138], при этом использовался параметр  $\text{radii} = \text{UAKS}$  [53].

# ГЛАВА 3. СТРОЕНИЕ ПЕРВОЙ СОЛЬВАТНОЙ ОБОЛОЧКИ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ АМИНОКИСЛОТ С НЕПОЛЯРНЫМИ РАДИКАЛАМИ

## 3.1. Вводные замечания

В работе рассчитывались водные растворы трех аминокислот: глицина, фенилаланина и пролина. МД ячейка состояла из аминокислоты и 1000 молекул воды. В случае глицина концентрация, используемая в расчетах, составила 0.056 моль/л. Это согласуется с литературными данными [109], согласно которым максимальная концентрация глицина в воде составляет 2.90 моль/л. В случае фенилаланина и пролина «расчётная» концентрация также равнялась 0.056 моль/л. Такие значения концентраций хорошо согласуются с доступными экспериментальными данными [55].

Известно [2], что средние величины, вычисляемые из МД траектории, имеют физический смысл, если полная энергия моделируемой системы сохраняется в среднем. Время выхода системы на «равновесие» зависит от размера МД системы, природы моделируемого растворенного объекта и времени релаксации изучаемых процессов. Это время может варьироваться от нескольких наносекунд (ионы и небольшие молекулы в воде) до десятков микросекунд (белковые глобулы в водном растворе).

Изучаемые в работе системы весьма простые. Конформационные изменения, характерные для аминокислот, протекают в течение нескольких пикосекунд, поэтому длины траекторий, используемые на этапе выхода на равновесие, составляли  $\sim 10$  нс. В табл. 3 приведены расчетные значения кинетической, потенциальной и полной энергии системы «глицин - 1000 молекул воды», полученные при использовании силового поля AMBER и модели воды TIP3P (AMBER - TIP3P). Использовался NPT ансамбль, шаг составлял 1 фс, а длина траектории – 10 нс. Изменение полной энергии на траектории дано на рис. 11. (Описание методики МД расчетов дано в разделе 2.3).

Таблица 3

Расчётные значения кинетической, потенциальной и полной энергии глицина в воде, полученные при использовании силового поля (AMBER-TIP3P) (все величины приведены в кДж/моль)

Энергия	Average (Среднее значение)	Err.Est. (Оценка погрешности)	RMSD Среднеквадратичные отклонения атомов	Tot-Drift (Дрейф энергии)
Потенциальная	-40330.1	2.1	197.238	0.756478
Кинетическая	7463.37	0.81	134.508	-0.708461
Полная энергия	-32866.7	2.9	243.554	0.0480018

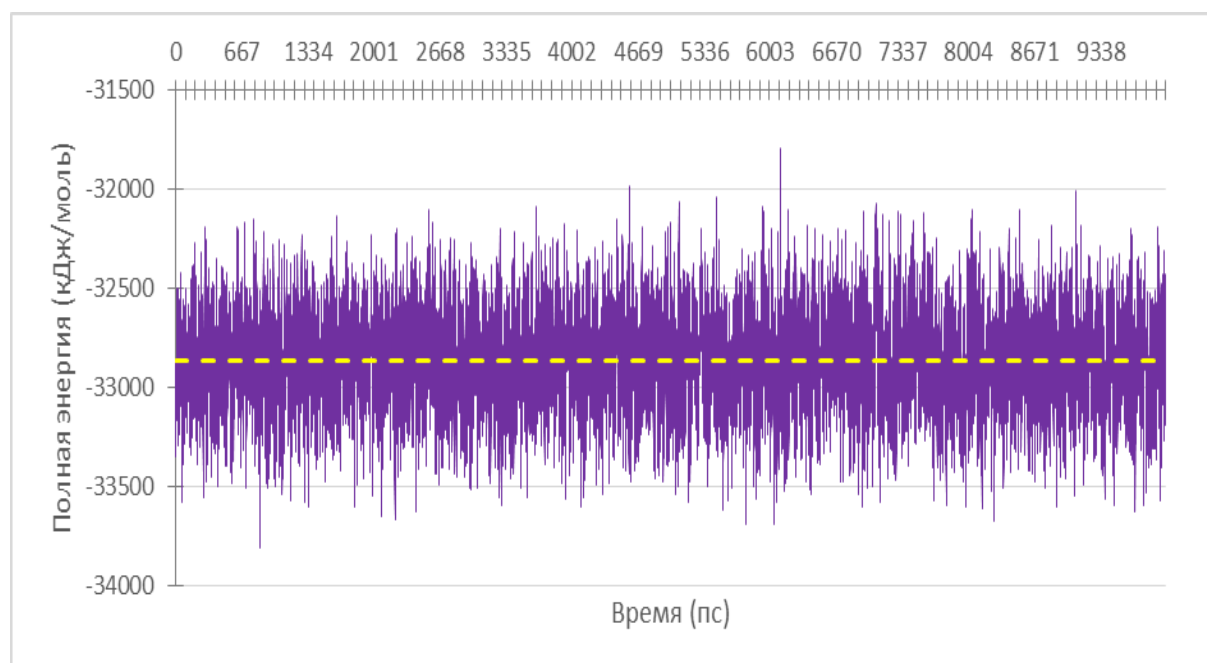


Рисунок 11. Изменение полной энергии на траектории 10 нс (см. табл. 3)

Из данных, представленных в табл. 3 и рис. 11, следует, что система «глицин - 1000 молекул воды» вышла «на равновесие».

Сбор информации и обработка полученных данных проводился с использованием более «коротких» траекторий 1 нс. В табл. 4 приведены расчетные значения кинетической, потенциальной и полной энергии глицина в воде, а на рис. 12 иллюстрируются изменения (вариации) этих энергий вдоль траектории.

Из представленных иллюстраций и значений дрейфа энергии видно, что для "удовлетворительной" статистики по дипольным моментам необходима траектория длиной не менее 1000 пс (1 нс). Возможно, это связано с "относительно" медленными конформационными переходами в аминокислоте. Отметим, что цвиттер-ион глицина обладает очень большим, более 10 D, дипольным моментом и взаимодействие с растворителем, посредством сильных Н-связей, "замедляет" процесс конформационных переходов.

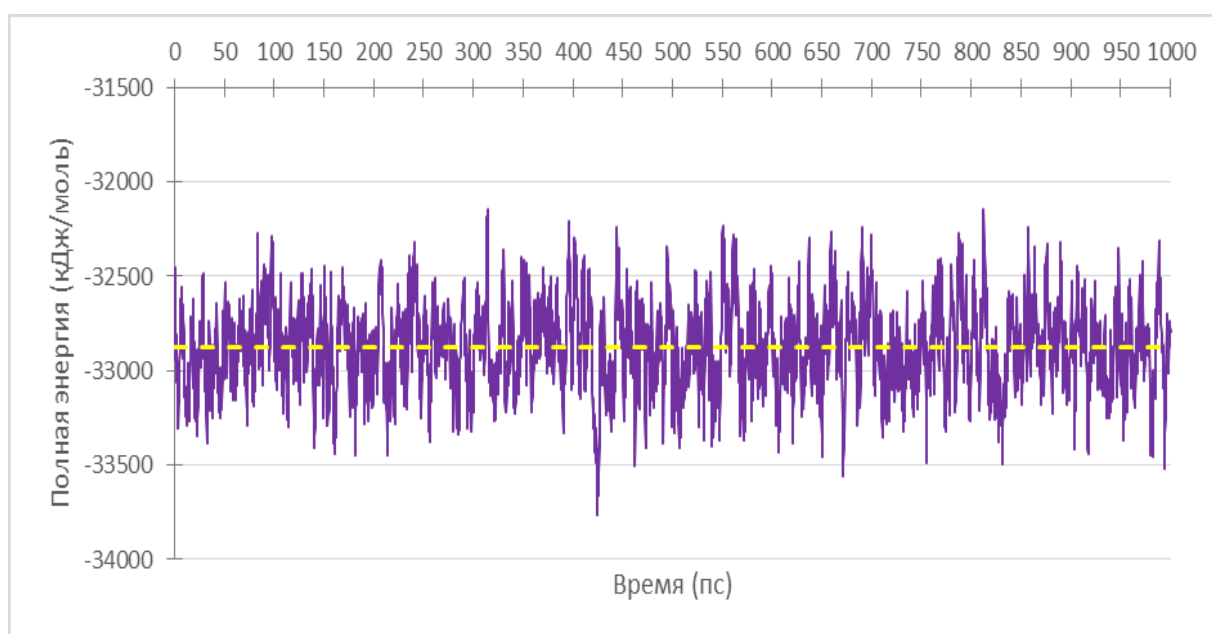


Рисунок 12. Изменение полной энергии на траектории 1 нс системы «глицин - 1000 молекул воды» (см. табл. 4)

Расчетные значения кинетической, потенциальной и полной энергии глицина в воде, полученные при использовании силового поля (AMBER-TIP3P) (все величины даны в кДж/моль)

Энергия	Average (Среднее значение)	Err.Est. (Оценка погрешности)	RMSD Среднеквадратичные отклонения атомов	Tot-Drift (Дрейф энергии)
Потенциальная	-40334.4	4.7	191.616	-1.52223
Кинетическая	7460.38	2.8	131.515	7.82631
Полная энергия	-32874	7.2	232.165	6.30403

### 3.2. Расчеты радиальных функций распределения с помощью разных моделей воды и классических силовых полей

Обычно обсуждение результатов МД расчетов начинается с рассмотрения радиальных функций распределения (РФР). Это вызвано двумя причинами. Во-первых, для многих систем известны экспериментальные РФР. Это дает уникальную возможность сопоставить расчетные и экспериментальные РФР и таким образом, установить, какое силовое поле и модель растворителя наилучшим образом описывает эксперимент. Во-вторых, РФР играет ключевую роль в расчетных методах статистической физики, поскольку уравнение состояния идеального газа может быть выражено через радиальную функцию распределения при заданном потенциале парного взаимодействия  $U(r_{ij})$  [7].

Расчетные значения РФР сильно зависят от используемой модели силового поля. На рис. 13 приведены РФР водного раствора глицина. Откуда видно, что положение первого максимума РФР и его высота очень чувствительны к используемой модели силового поля.

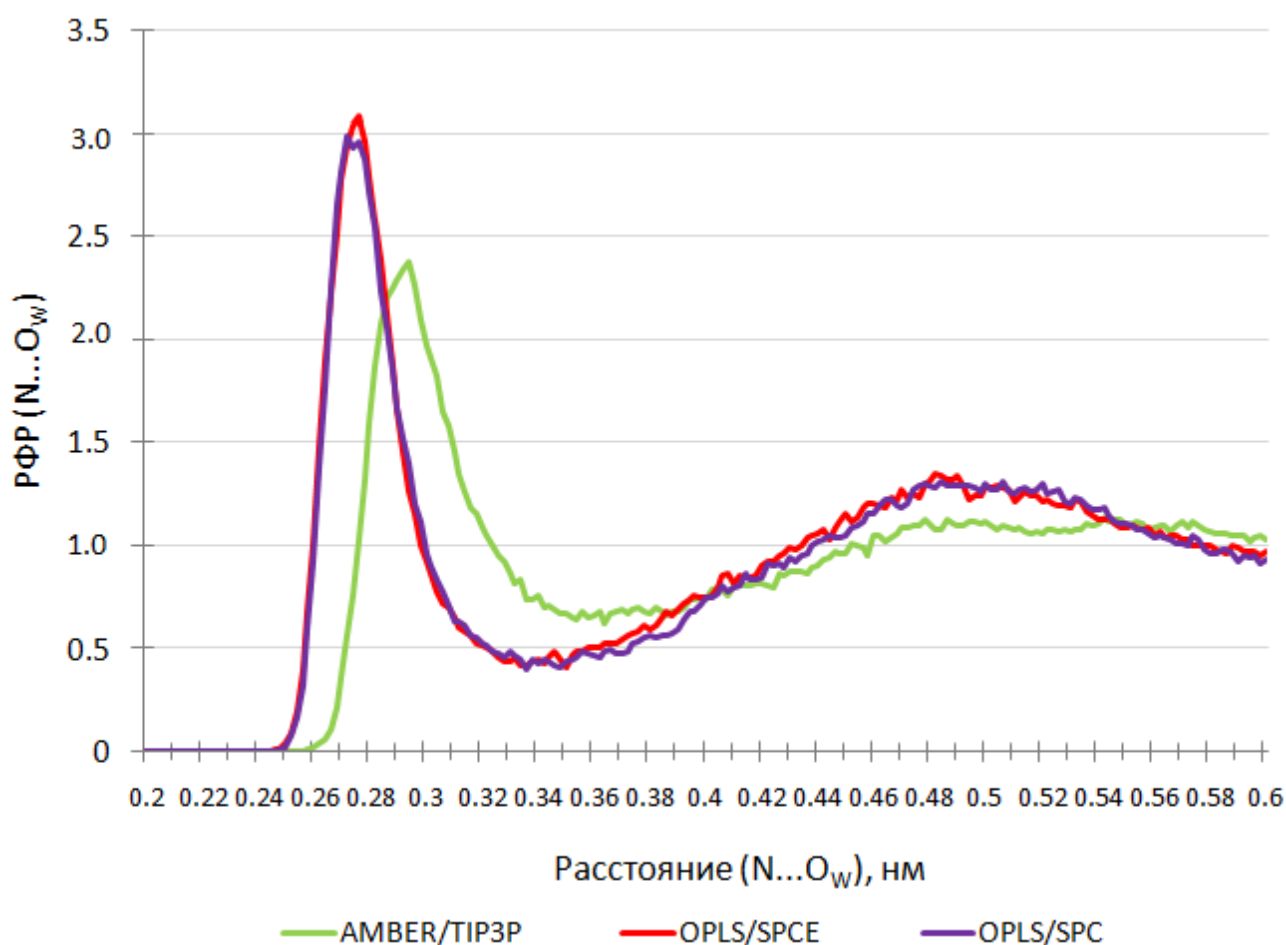


Рисунок 13. РФР водного раствора глицина (расстояние N...O<sub>w</sub>), рассчитанная при использовании силовых полей AMBER и OPLS-AA с тремя моделями воды (TIP3P, SPC, SPC/E)

При использовании одного и того же силового поля (OPLS-AA) с разными моделями воды (SPC и SPC/E) получаются близкие результаты (рис. 13). Это согласуется с литературными данными [118]. Для того, чтобы выяснить, какое силовое поле дает наилучшие результаты при МД расчетах водных растворов аминокислот, необходимо сопоставление вычисленных РФР с экспериментальными данными. Из трех рассматриваемых аминокислот, только у пролина есть экспериментальные данные по РФР в водных растворах. Поэтому был проведен дальнейший анализ РФР водного раствора пролина.



На рис. 14 приведена РФР водного раствора пролина (расстояние N...O<sub>w</sub>), рассчитанная при использовании силовых полей AMBER и OPLS-AA. Аналогично раствору глицина (рис. 13), в силовом поле OPLS первый максимум лежит при меньших значениях расстояний N...O<sub>w</sub>, по сравнению с максимумом, рассчитанном в поле AMBER. Различие составляет ~ 0.3 Å (0.03 нм). У второго максимума РФР это различие увеличивается до ~ 1 Å (0.1 нм). Аналогичный результат получается для расстояния O...O<sub>w</sub>, (рис. 15). Различие между параметрами РФР, полученных при использовании двух силовых полей, могут быть объяснены следующим образом. Используемое в работе поле AMBER [26] было специально создано для описания аминокислот, в то время как поле OPLS-AA «нацелено» на расчеты белков и пептидов. По-видимому, поле OPLS-AA сильно завышает энергию взаимодействия «заряженных» групп цвиттер-ионов аминокислот с водой.

Значения расстояний, соответствующих первому максимуму РФР водного раствора пролина, рассчитанные в данной работе, сопоставляются в табл. 5 с экспериментальными значениями, найденными в нейтроно-дифракционных исследованиях. Откуда следует, что использование поля OPLS-AA с моделью воды SPC/E (OPLS-SPC/E) приводит к значениям, лежащим систематически ниже экспериментальных данных. В то же время, использование поля AMBER с моделью воды TIP3P (AMBER-TIP3P) дает результаты, хорошо согласующиеся с экспериментом. Это обосновывает использование поля AMBER в дальнейших расчетах трех аминокислот с нейтральной боковой цепью. В последнем столбце табл. 5 приведены данные расчетов методом RISM (Reference Interaction Site Model). Очевидно, что метод МД в приближении AMBER/TIP3P дает наилучшие результаты.

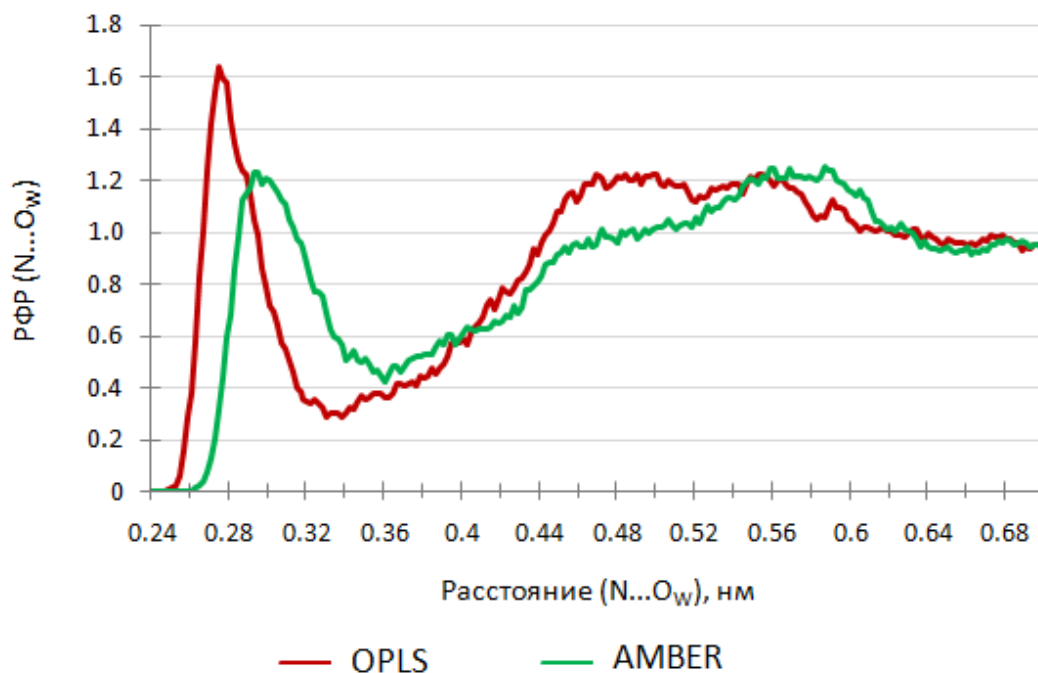


Рисунок 14. РФР водного раствора пролина (расстояние N...O<sub>w</sub>), рассчитанная при использовании силовых полей AMBER и OPLS-AA

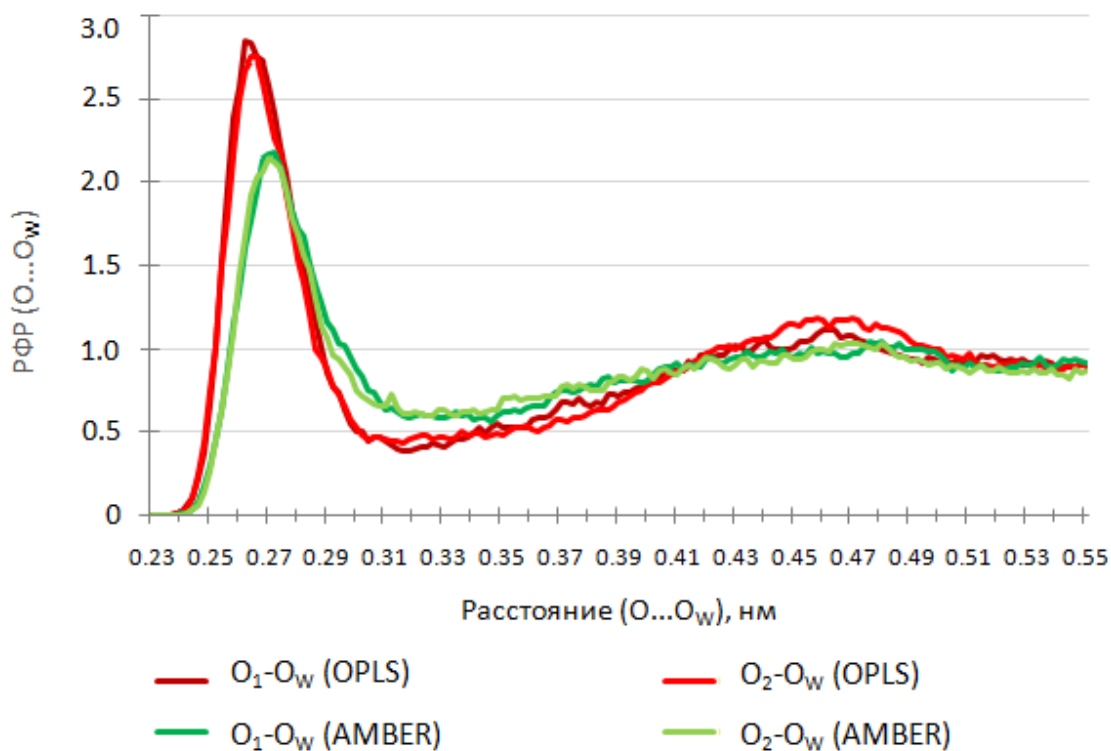


Рисунок 15. РФР водного раствора пролина (расстояние O...O<sub>w</sub>), рассчитанная при использовании силовых полей AMBER и OPLS-AA

Таблица 5

Значения расстояний, соответствующих первому максимуму РФР водного раствора пролина, рассчитанные методом МД и найденные экспериментально [97] (используемые единицы – нм) <sup>a)</sup>

Расстояния	MD (OPLS/SPCE)	MD (AMBER/TIP3P)	Neutron Diffraction	RISM
N <sub>1</sub> -O <sub>w</sub>	0,274	0,292	0,290	0,300
O <sub>1</sub> -O <sub>w</sub>	0,262	0,272	0,280	0,310
O <sub>2</sub> -O <sub>w</sub>	0,266	0,270	0,280	0,313
O <sub>1</sub> -H <sub>w</sub>	0,164	0,178	0,180	0,175
O <sub>2</sub> -H <sub>w</sub>	0,166	0,178	0,180	0,178
N <sub>1</sub> -H <sub>w</sub>	0,342	0,372 (0,352)	-	0,380
H <sub>2</sub> -O <sub>w</sub>	0,170	0,198	0,180	0,175
H <sub>3</sub> -O <sub>w</sub>	0,188	0,202	0,180	0,173

<sup>a)</sup> В последнем столбце приведены данные расчетов методом RISM [14]

На рис. 16 и 17 даны расчетные РФР расстояний O...H<sub>w</sub> и H...O<sub>w</sub>. Особого внимания заслуживает рис. 17, поскольку поле OPLS приводит к различному виду функции у атомов H<sub>2</sub> и H<sub>3</sub>, что не соответствует экспериментальным данным (табл. 5).

Такой результат говорит о проблемах параметризации цвиттер-иона пролина в силовом поле OPLS. Возможно, это связано с тем, что OPLS завышает силу нековалентных взаимодействий «цвиттер-ион – вода».

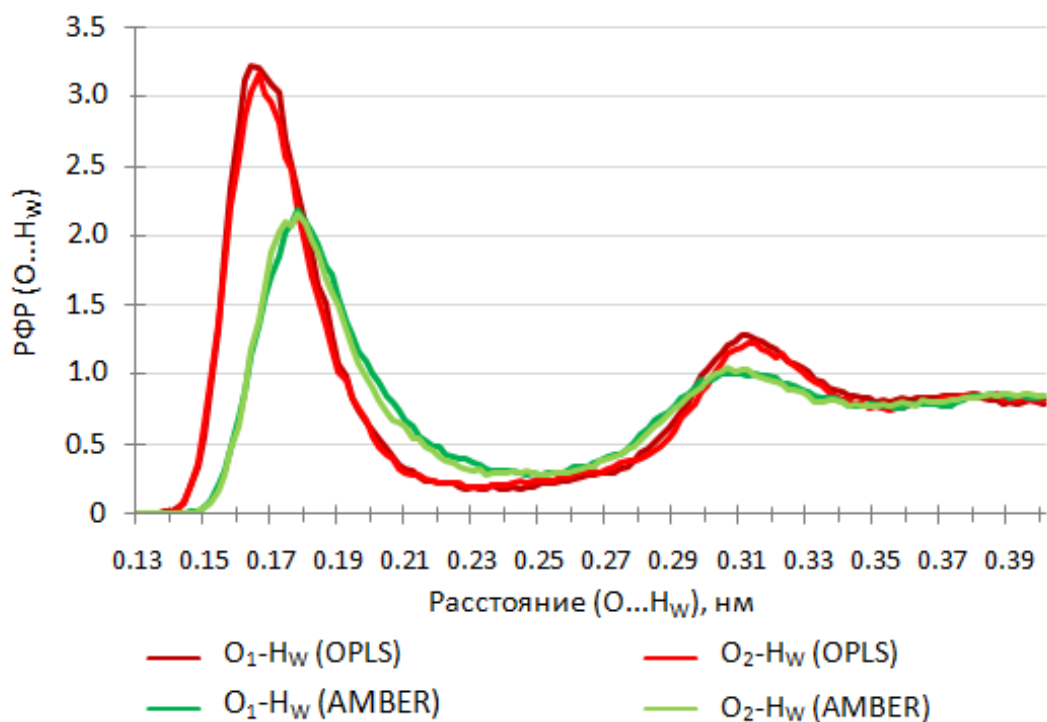


Рисунок 16. РФР водного раствора пролина (расстояние O...H<sub>w</sub>), рассчитанная при использовании силовых полей AMBER и OPLS-AA

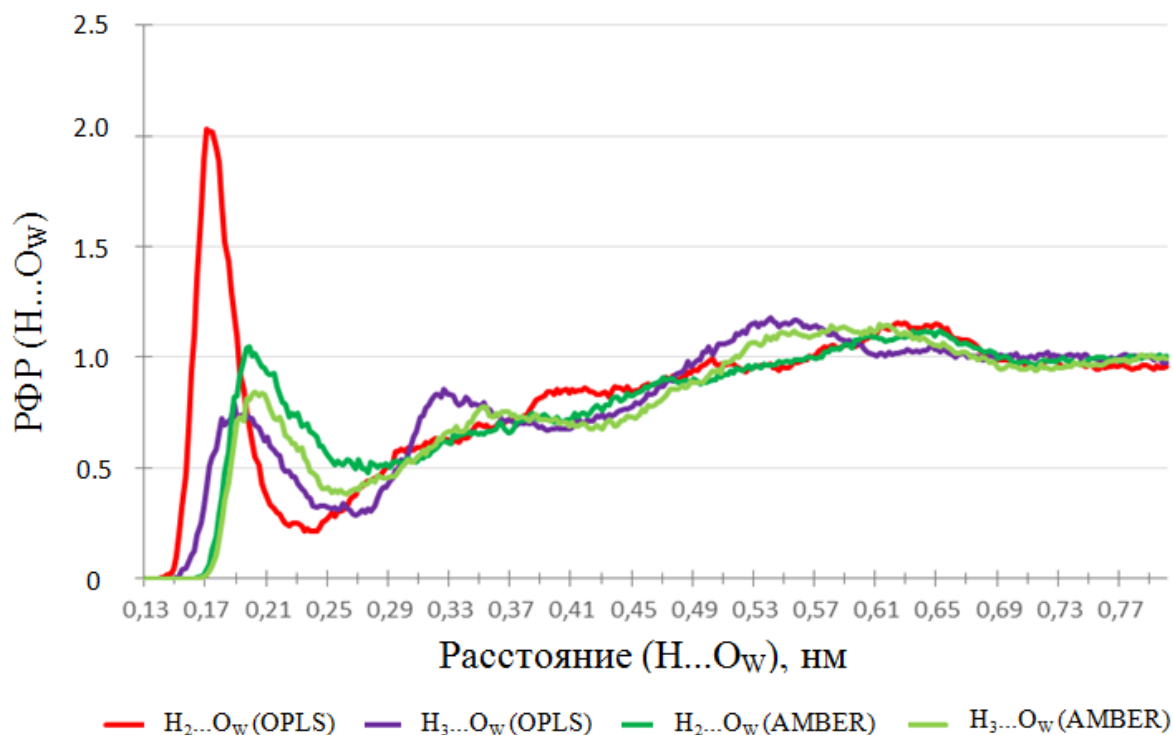


Рисунок 17. РФР водного раствора пролина (расстояние H...O<sub>w</sub>), рассчитанная при использовании силовых полей AMBER и OPLS-AA

### 3.3. Первая гидратная оболочка цвиттер-ионов. Оценка числа молекул воды, образующих Н-связи с заряженными группами

Один из основных вопросов, возникающих при использовании так называемого дискретно-континуального подхода – это минимальное число молекул воды, образующих Н-связи с заряженными группами цвиттер-иона, и входящих в состав первой гидратной оболочки. Возможным решением данного вопроса выступает анализ водородных связей «цвиттер-ион – вода», образующихся при МД расчетах.

В работе был осуществлён поиск сильных и средних водородных связей вокруг каждого электроотрицательного атома на каждом шаге траектории расчёта с помощью внутреннего инструмента GROMACS – `g_hbond`. Критериями поиска послужили длины и углы водородных связей. Для контактов  $O-H^+ \dots O_w$  было выбрано значение радиуса области поиска 0.29 нм (2.9 Å), охватывающее сильные и средние связи. Для контактов  $N-H^+ \dots O_w$  значение радиуса составило 0.32 нм (3.2 Å), т.к. длина  $N-H^+ \dots O$  связей обычно больше, чем  $O-H^+ \dots O$  [129]. Далее было проведено усреднение, результаты которого приведены в табл. 6. Откуда видно, что число молекул воды, взаимодействующих с заряженными группами глицина, варьируется от 5.5 до 7.4. В соответствии с выводом, сделанным в конце раздела 3.2, поле OPLS завышает энергию взаимодействия ионов с водой, в результате чего происходит усиление межмолекулярных Н-связей, приводящее к увеличению среднего числа молекул воды, по сравнению с данными, полученными с полем AMBER. Отметим, что данные, полученные при использовании метода МД, хорошо согласуются с данными расчетов методом RISM.

Таким образом, число молекул воды, которое необходимо явно учитывать в дискретно-континуальных моделях цвиттер-ион–вода, составляет 6 или 7.

Среднее количество сильных и средних водородных связей между заряженными группами цвиттер-иона и молекулами воды, рассчитанное для системы «глицин - 1000 молекул воды» с двумя силовыми полями <sup>a)</sup>

Группа	MD (glycine)		RISM
	OPLS	AMBER	
NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	2.62	1.97	2.35
COO <sup>-</sup>	4.78	3.53	4.3
COO <sup>-</sup> & NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	7.39	5.50	6.65

<sup>a)</sup> В последнем столбце приведены данные расчетов водного раствора аланина методом RISM [13]

В силу использования классических силовых полей, приведенные в табл. 6 результаты носят «полуколичественный» характер, так как и аминокислота, и молекулы воды в МД расчетах не являются системами, состоящими из ядер и электронов, а представляются в виде неких «механических» моделей. Для описания строения кластеров глицин-6H<sub>2</sub>O и глицин-7H<sub>2</sub>O на молекулярном уровне и отнесения полос в расчетном ИК-спектре водного раствора глицина были проведены квантово-химические расчеты с неявным учетом растворителя (см. раздел 3.5.)

### 3.4. Расчетный ИК-спектр аминокислот в водном растворе

ИК-спектроскопия широко применяется при исследовании водных растворов белков и пептидов. Обычно изучаются две частотные области: так называемые полосы Амид А и В, находящиеся выше 2900 см<sup>-1</sup>, и полосы Амид I, II и III, лежащие ниже 1800 см<sup>-1</sup> [30]. Область 1900 – 2800 см<sup>-1</sup> не рассматривается. Именно в этой области частот находятся полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями групп X-H, где X = O и N, образующих короткие (сильные) H-связи [112, 130].

При расчете ангармонического ИК-спектра предполагается, что автокоррелятор дипольного момента «вышел на ноль» (is well converged). Другими словами, за время, в течение которого проводился расчет функции дипольного момента, значение автокоррелятора должно меняться от 1 до 0 [118]. Для проверки этого утверждения был рассчитан автокоррелятор дипольного момента рассматриваемых аминокислот в воде (рис. 18). Расчеты проводились при использовании силового поля (AMBER-TIP3P). Длина траектории составляла 100 пс.

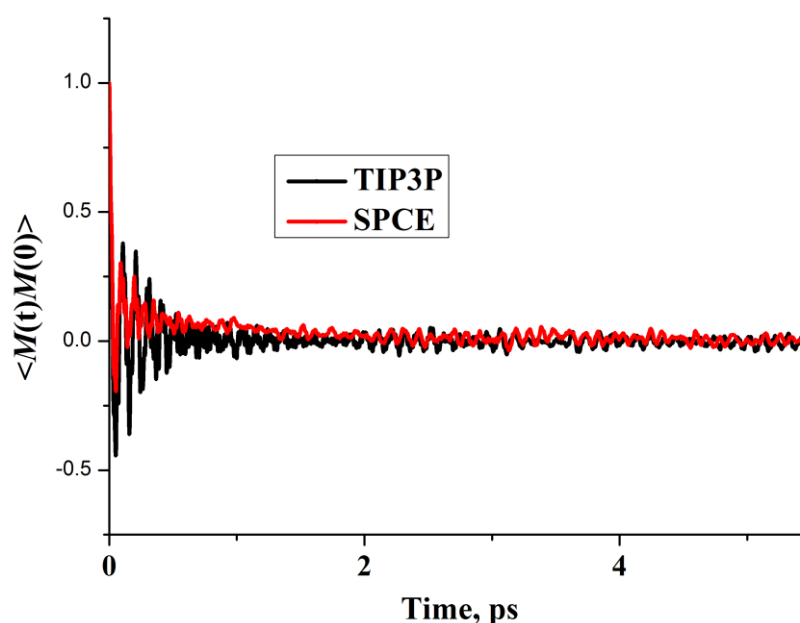


Рисунок 18. Автокоррелятор дипольного момента глицина в воде

Из рис. 18 следует, что автокоррелятор быстро спадает и через  $\sim 2$  пс «выходит на ноль». Таким образом, 100 пс достаточно для получения ИК-спектров рассматриваемых аминокислот. На основе полученной зависимости дипольных моментов от времени, был построен ИК-спектр раствора глицина (рис. 19).

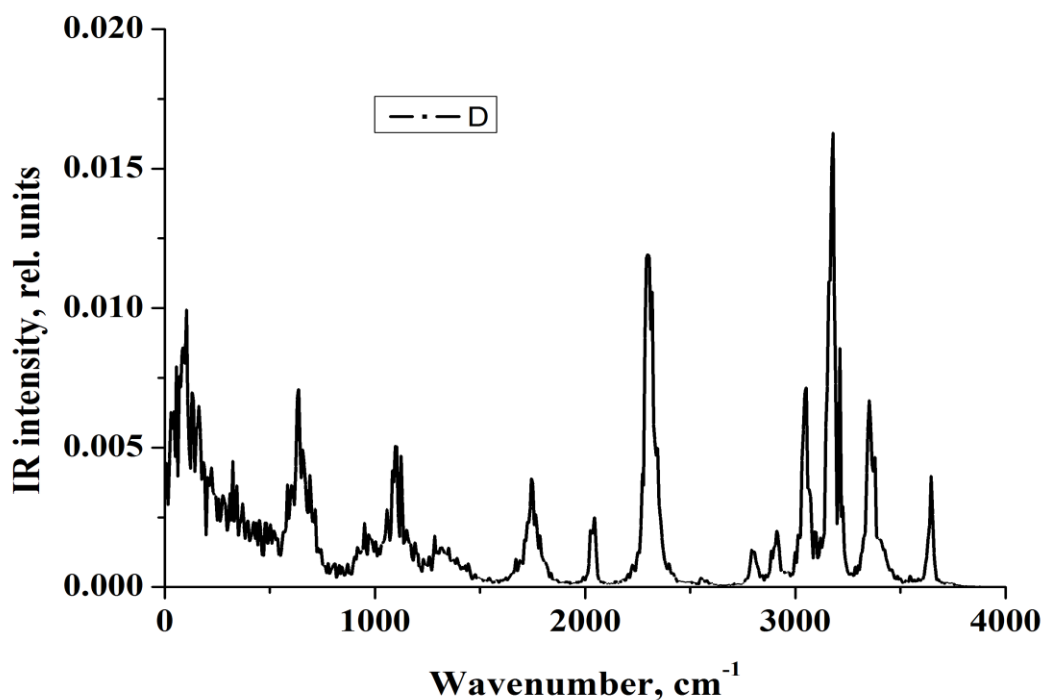


Рисунок 19. Расчётный ИК-спектр водного раствора глицина, полученный при использовании силового поля (AMBER-TIP3P)

Также, с помощью литературных данных [30], нами было проведено отнесение ряда ИК интенсивных полос в данном расчетном спектре.

Отнесение полос:

3100–3400  $\text{cm}^{-1}$  – Интенсивные полосы в этой области обусловлены валентными колебаниями N-H группы, это так называемые полосы Амид А и В.

2800 и 2900  $\text{cm}^{-1}$  – Эти полосы, характеризующиеся небольшой ИК-интенсивностью, обусловлены валентными колебаниями C-H группы.

$\sim 1750 \text{ cm}^{-1}$  – Данная полоса обусловлена валентными колебаниями C=O группы, это так называемая полоса Амид I.

Как уже отмечалось выше, область 1900–2800  $\text{cm}^{-1}$  обычно не рассматривается при исследовании водных растворов белков и пептидов. Для приближенного отнесения полос в этой области мы использовали данные по ИК-спектрам систем с сильными H-связями в кристаллах [112, 130].



$\sim 2300 \text{ cm}^{-1}$  – Эта полоса обусловлена валентными колебаниями N-H группы, образующей короткую (сильную) связь N-H<sup>+</sup>...O. Обоснование этого отнесения будет представлено в разделе 3.5.

$\sim 2000 \text{ cm}^{-1}$  – По-видимому, эта полоса обусловленная не фундаментальным переходом, то есть она появляется только при выходе за рамки гармонического приближения. Согласно [76], полоса в этой области наблюдается в двух компонентных кристаллах бензойная кислота-пиридин и связана с двухъямным потенциалом фрагмента N-H<sup>+</sup>...O.

Нами было проведено детальное изучение зависимости расчетного ИК-спектра водного раствора глицина от используемого силового поля и модели воды. На рис. 20 приведен ИК-спектр водного раствора глицина, полученный при использовании различных силовых полей.

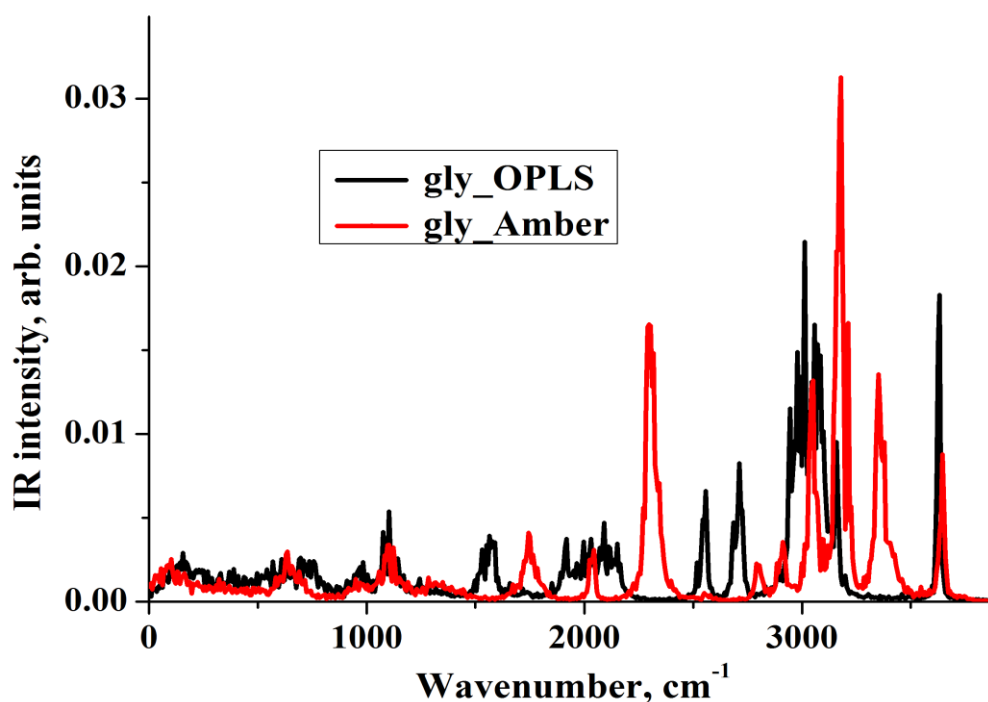


Рисунок 20. ИК-спектр водного раствора глицина, полученный при использовании силовых полей OPLS-AA и AMBER

Из данных, представленных на рис. 20, следует, что в областях частот  $\nu < 1500$  и  $\nu > 3500$   $\text{cm}^{-1}$  спектры практически совпадают, но в промежуточной области  $1500 < \nu < 3500$   $\text{cm}^{-1}$  наблюдаются различия: в OPLS-спектре, по сравнению с AMBER, полосы сдвинуты в сторону низких частот. Данный эффект обусловлен тем, что силы Н-связей, образующихся в результате взаимодействия заряженных групп цвиттер-иона аминокислоты с водой сильно различаются в используемых силовых полях. Спектр, полученный при использовании силового поля AMBER, выглядит более предпочтительным, в частности, он дает полосу в области  $1750$   $\text{cm}^{-1}$ , обусловленную валентными колебаниями С=О группы.

Сравнение расчётных ИК-спектров водных растворов глицина и фенилаланина сделано на рис. 21.

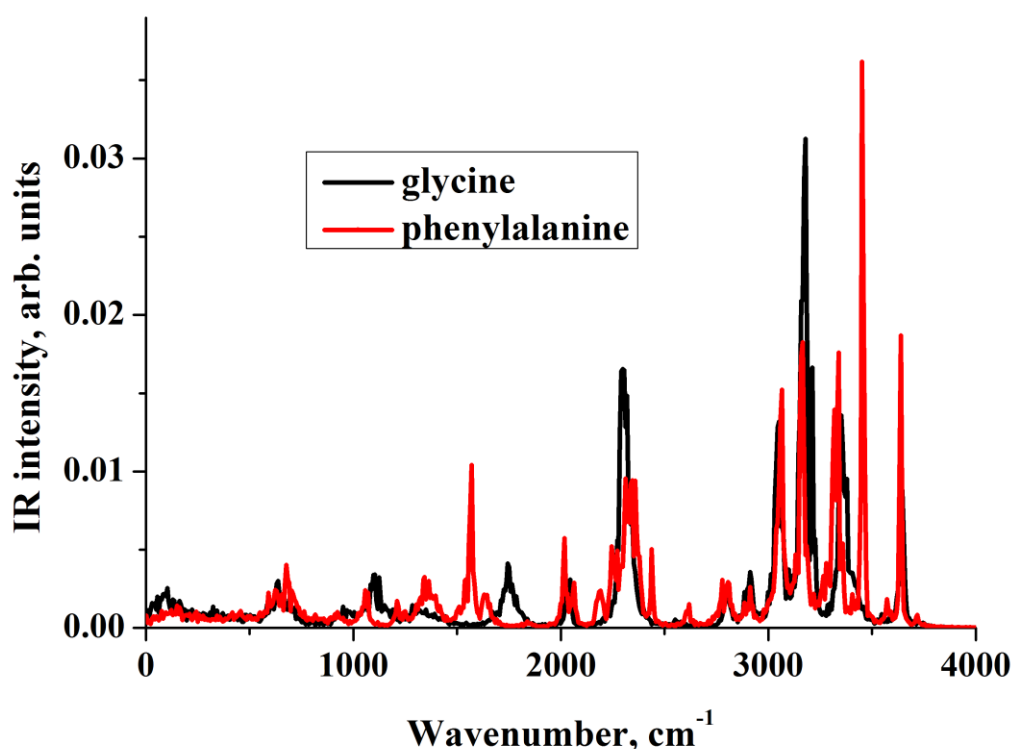


Рисунок 21. Сравнение расчётных ИК-спектров водных растворов глицина и фенилаланина, полученных при использовании поля AMBER

Расчетные спектры глицина и фенилаланина очень похожи. Выше  $1900\text{ см}^{-1}$  они практически совпадают. Существенные различия наблюдаются в области  $1200 - 1700\text{ см}^{-1}$ . Они обусловлены вращением фенильного кольца у фенилаланина.

В отличие от фенилаланина, спектр пролина очень сильно отличается от спектра глицина (рис. 22). Согласно нашим расчетам, в спектре пролина нет полос поглощения в области  $1900 - 2700\text{ см}^{-1}$ . В соответствии с литературными данными, цвиттер-ион пролина практически не образует сильных водородных связей с водой [14].

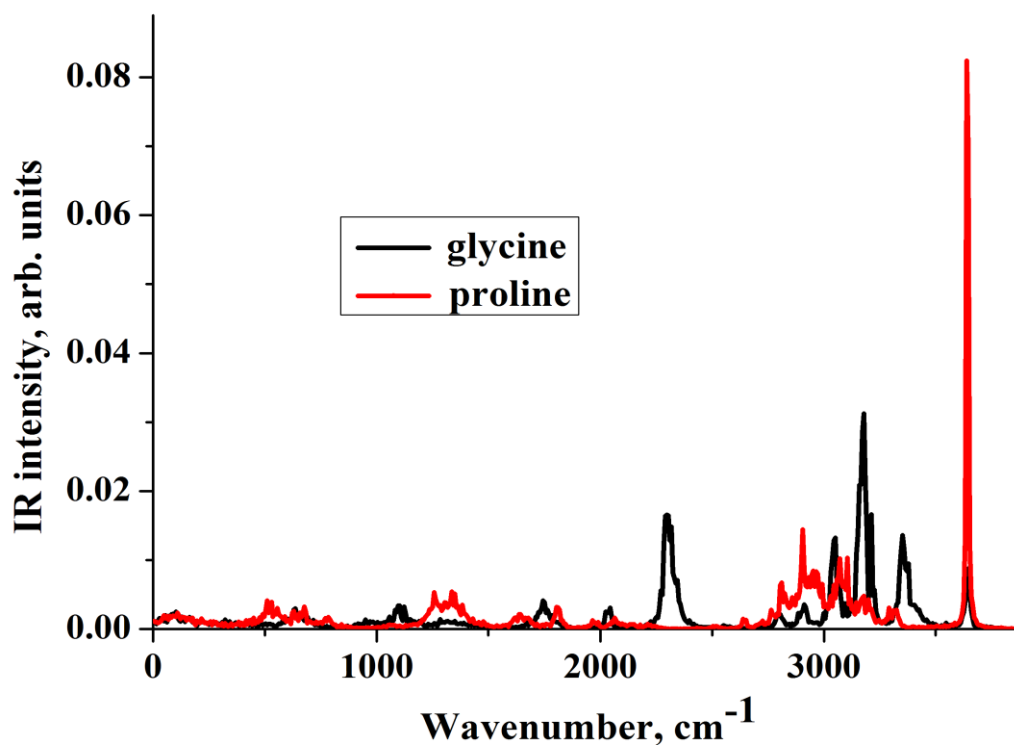


Рисунок 22. Сравнение расчётных ИК-спектров водных растворов глицина и пролина, полученных при использовании поля AMBER

### 3.5. Изучение процессов микросольватации глицина в воде методом теории функционала плотности

В разделе 3.3 было установлено, что цвиттер-ион глицина в воде образует от 6 до 7-ми водородных связей с молекулами воды (табл. 6). В силу использования классических силовых полей в МД расчетах, полученные результаты носят «полуколичественный» характер. Для описания строения кластеров глицин-6H<sub>2</sub>O и глицин-7H<sub>2</sub>O на молекулярном уровне и отнесения полос в расчетном ИК-спектре водного раствора глицина (рис. 19), были проведены квантово-химические расчеты кластеров в газовой фазе и в воде. (Методика расчетов описана в разделе 2.4).

Структура кластера глицин-7H<sub>2</sub>O в газовой фазе и полярном растворителе дана на рис. 23.

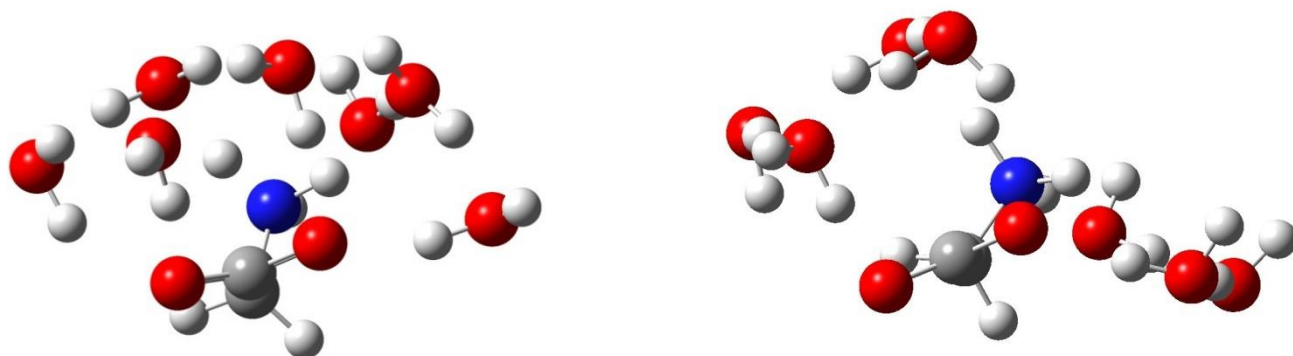


Рисунок 23. Структура кластера глицин-7H<sub>2</sub>O в газовой фазе и воде. Серым цветом изображены атомы углерода, красным – кислорода, синим – азота, белым – водорода.

Из рис. 23 видно, что в газовой фазе молекулы воды располагаются компактно, занимая «верхнюю полусферу» над цвиттер-ионом. Они образуют между собой Н-связи «промежуточной» силы, с расстояниями O...O около 2.75 Å. Полученный результат находится в согласии с литературными данными [46, 79]. Из работы [46] следует, что «первая» гидратная оболочка глицина включает в

себя до 8 молекул воды, которые располагаются в «верхней полусфере», последующие 4 молекулы воды образуют «нижнюю полусферу». Согласно [46], молекулы воды из разных полусфер не взаимодействуют между собой посредством Н-связей. Согласно нашим расчетам, неявный учет растворителя приводит к изменению структуры «гидратной оболочки» комплекса глицин-7H<sub>2</sub>O (рис. 23). Она «расщепляется» на две группы, которые не взаимодействуют между собой посредством Н-связей. Одна группа состоит из 4-х молекул воды, другая – из трех. Таким образом, структура сольватной оболочки глицин-7H<sub>2</sub>O оказывается очень чувствительной к влиянию среды.

Структура кластера глицин-6H<sub>2</sub>O в газовой фазе и полярном растворителе дана на рис. 24.

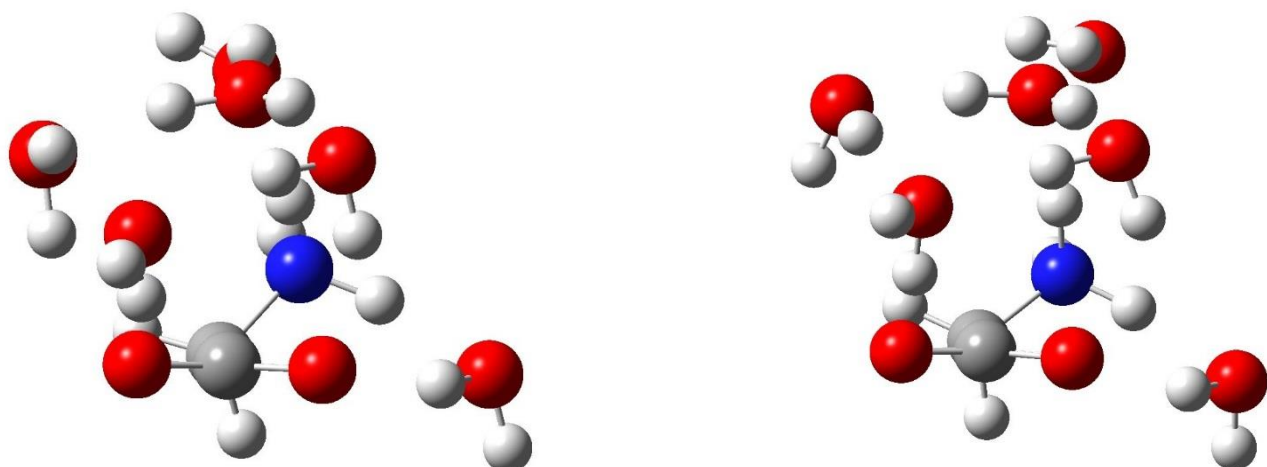


Рисунок 24. Структура кластера глицин-6H<sub>2</sub>O в газовой фазе и воде. Цвета, используемые для обозначения атомов, определены в подписи к рис 23.

Аналогично кластеру глицин-7H<sub>2</sub>O, глицин-6H<sub>2</sub>O в газовой фазе характеризуется компактным расположением молекул, которые занимают «верхнюю полусферу» над цвиттер-ионом. Они образуют между собой Н-связи «промежуточной» силы, с расстояниями О...О около 2.75 Å. В отличие от комплекса с 7-ю молекулами воды, сольватная оболочка комплекса глицин-6H<sub>2</sub>O слабо изменяется при переходе из газа в раствор. Для объяснения этого явления

необходимо детально проанализировать сетку Н-связей в рассчитываемых кластерах.

В газовой фазе молекулы воды образуют вокруг цвиттер-иона упорядоченную структуру (рис. 25), стабильность которой обеспечивается сетью Н-связей «цвиттер-ион – вода» и «вода – вода». Каждая молекула воды образует одну Н-связь с цвиттер-ионом и от одной до трех (глицин-6Н<sub>2</sub>О) и от одной до двух (глицин-7Н<sub>2</sub>О) Н-связей с другими молекулами воды. Молекулы воды собираются у «вогнутой части» («верхняя полусфера») молекулы глицина, что может быть объяснено возможностью уменьшения расстояния между молекулами воды с этой стороны и упрочнения сети водородных связей. Расстояния между атомами кислорода в О-Н<sup>+</sup>...О связях варьируются от ~ 2.70 до ~ 2.90 Å, что соответствует Н-связям с энергиями ~ 30 кДж/моль [129].

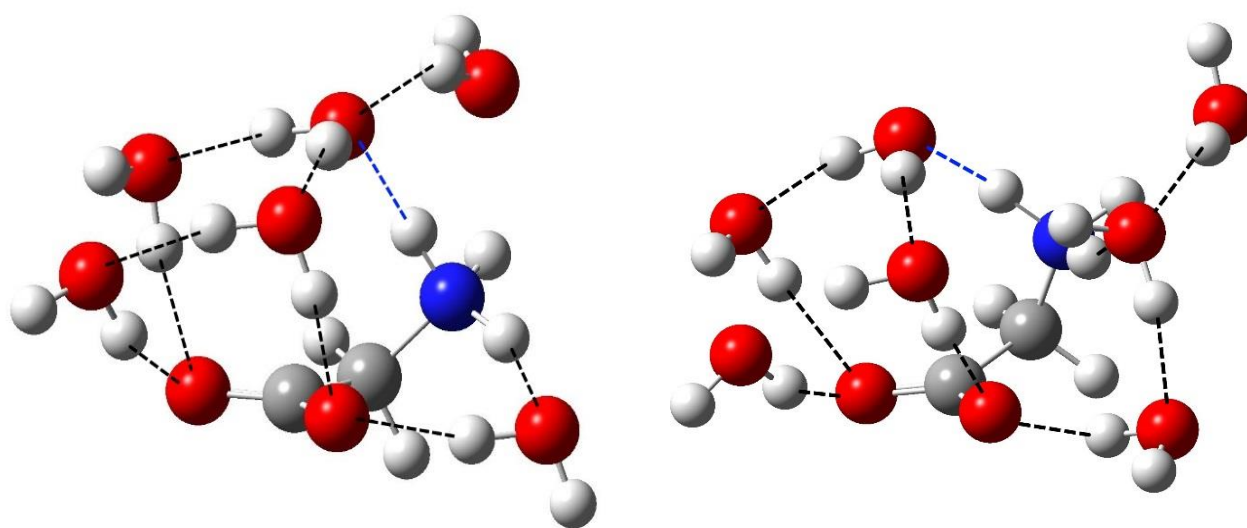


Рисунок 25. Сетка Н-связей у комплексов глицин-6Н<sub>2</sub>О и глицин-7Н<sub>2</sub>О в газовой фазе. Цвета, используемые для обозначения атомов, определены в подписи к рис.23. Н-связи показаны прерывистыми линиями

В обоих газофазных кластерах зафиксирована очень короткая (сильная) N–H...O связь [91], с расстоянием N...O менее 2.7 Å и углом NHO более 164° (табл. 7). В обоих кластерах есть молекула воды, образующая с группой NH<sub>3</sub><sup>+</sup> очень слабую H-связь. Отличительной особенностью кластера глицин-6H<sub>2</sub>O является наличие так называемой мостиковой (bridge) молекулы воды, одновременно взаимодействующей с атомом водорода группы NH<sub>3</sub><sup>+</sup> и атомом кислорода группы COO<sup>-</sup>. Полученный результат соответствует литературным данным [135].

Как уже отмечалось выше, РСМ модель сильно искажает структуру гидратной оболочки кластера глицин-7H<sub>2</sub>O. В частности, появляется молекула воды, которая не взаимодействует с цвиттер-ионом. Согласно нашим расчетам, появление растворителя приводит к удлинению расстояний O...O и N...O у водородсвязанных атомов (табл. 7). Это уменьшает энергии H-связей и «расщепляет» гидратную оболочку кластера глицин-7H<sub>2</sub>O на две группы, которые не взаимодействуют между собой посредством H-связей (рис. 26). В кластере глицин-6H<sub>2</sub>O «расщепления» гидратной оболочки не наблюдается.

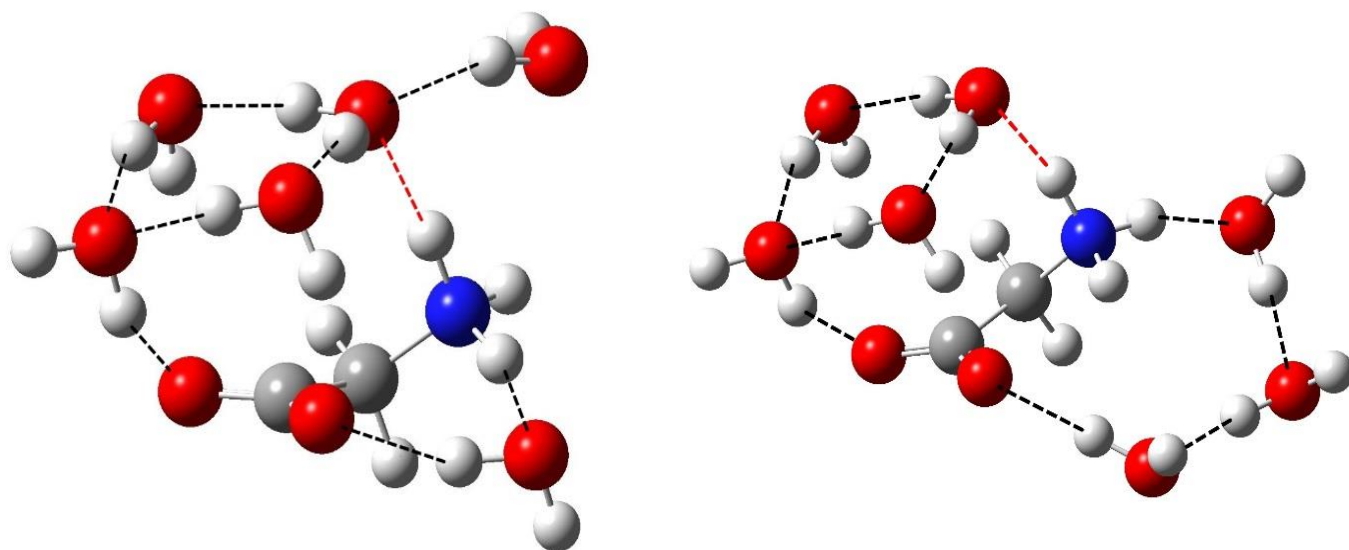


Рисунок 26. Сетка H-связей у кластеров глицин-6H<sub>2</sub>O и глицин-7H<sub>2</sub>O в воде. Цвета, используемые для обозначения атомов, определены в подписи к рис. 23.

H-связи показаны прерывистыми линиями.

Наиболее сильные (короткие) X-H...O связи<sup>а)</sup>, где X = O или N, и гармонические частоты валентных колебаний  $\nu(X-H)$  групп, образующих указанные H-связи, в исследуемых кластерах в газовой фазе и в воде, рассчитанные в приближении V3LYP/6-31G\*\* в газовой фазе и воде (приближение PCM).

Кластер	Фрагмент	Газовая фаза		Водный раствор	
		X...O <sup>б)</sup> , Å	$\nu(X-H)$ , см <sup>-1</sup>	X...O, Å	$\nu(X-H)$ , см <sup>-1</sup>
глицин-7H <sub>2</sub> O	O-H...O	2.679 (160)	3256	2.723 (174)	3200
	N-H...O	2.646 (165)	2493	2.759 (167)	2808
глицин-6H <sub>2</sub> O	O-H...O	2.688 (160)	3178	2.729 (153)	3208
	N-H...O	2.691 (167)	2653	2.792 (171)	2891

<sup>а)</sup> Критерием сильной (короткой) межмолекулярной H-связи с квазилинейным фрагментом X-H...O (угол X-H...O > 160 град.) было расстояние между гетероатомами: O...O < 2.60 Å и N...O < 2.80 Å;

<sup>б)</sup> в скобках приведено значение угла X-H...O (град.)

Полученный результат можно объяснить следующим образом. Во-первых, в кластере глицин-6H<sub>2</sub>O в растворе остается молекула воды, образующая четыре H-связи. Во-вторых, сохраняется мостиковая молекула воды. Эти результаты позволяют сделать предположение о том, что кластер глицин-6H<sub>2</sub>O представляет собой наиболее устойчивую структуру, которая реализуется в водном растворе глицина.

Из данных, приведенных в табл. 7, следует, что рассматриваемые кластеры в газовой фазе и водном растворе характеризуются ИК-интенсивной полосой, лежащей в области 2500 – 2900 см<sup>-1</sup>. Эта полоса обусловлена валентными колебаниями N-H группы цвиттер-иона, взаимодействующей с молекулой воды посредством короткой (сильной) H-связи.



### 3.6. Отнесение полосы в области $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$ в ИК-спектре водного раствора глицина и фенилаланина

Выше уже отмечалось, что ИК-спектры белков и пептидов обычно исследуются в областях выше  $2900 \text{ см}^{-1}$  и ниже  $1800 \text{ см}^{-1}$ . Для интерпретации полосы в области  $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$  в расчетном ангармоническом ИК-спектре водного раствора глицина и фенилаланина нами были рассмотрены литературные данные по ИК-спектрам аминокислот, пептидов и систем с сильными  $\text{N-H}^+ \dots \text{O}$  связями в газовой фазе и конденсированном состоянии.

Согласно работе [89], широкая полоса в области  $2500 \text{ см}^{-1}$  является «специфической чертой» связи  $\text{N-H}^+ \dots \text{O}$ , образованной протонированным концевым атомом N в изолированных дипептидах. Аналогичный результат был получен для протонированных пептидов на основе полиаланина [141]. ИК-интенсивная полоса около  $\sim 2700 \text{ см}^{-1}$  обусловлена валентными колебаниями группы  $\text{NH}^+$  фрагмента  $\text{NH}^+ \dots \text{O}=\text{C}$  наиболее стабильного конформера пептида  $\text{Ala}_4\text{H}^+$ . Расчетные работы, посвященные изучению микросольватации аминокислот водой, приводят к аналогичным результатам. Конформеры кластеров лизин- $(\text{H}_2\text{O})_3$  [69] и аргинин- $(\text{H}_2\text{O})$  [71], соответствующие глобальному минимуму, характеризуются ИК-интенсивной полосой с частотой  $\sim 2600$  и  $\sim 2350 \text{ см}^{-1}$ , соответственно. Эта полоса обусловлена колебаниями короткой (сильной) связью  $\text{N-H}^+ \dots \text{O}$  между  $\text{NH}_2$  группой аминокислоты и водой.

Две интенсивные полосы около  $1930$  и  $2450 \text{ см}^{-1}$  зафиксированы в ИК-спектрах комплексов пиридин-бензойная кислота в твердом теле [76]. Эти полосы обусловлены валентными колебаниями групп  $\text{O-H/N-H}$  фрагмента  $\text{N-H}^+ \dots \text{O}$ . ИК-полосы в области  $2500 - 2600 \text{ см}^{-1}$  существуют у трех форм сокристалла 4-гидроксибензойной кислоты: 4,4'-бипиридина [106] и солей цитозина [39]. В этих кристаллах реализуется короткая (сильная)  $\text{N-H}^+ \dots \text{O}$  водородная связь.

Область частот  $1700 - 2500 \text{ см}^{-1}$  изучалась экспериментальными и расчетными методами при исследовании сеток протонированных кластеров воды в бактериородопсине [54] и так называемых «протонных насосов» в

биологических системах [56]. Особое внимание уделялось спектральным особенностям простейших гидратов протона, в частности, иону  $\text{H}_5\text{O}_2^+$ . Его специфической особенностью является ИК-интенсивная полоса около  $1720\text{ см}^{-1}$  [145]. Влияние процесса перехода протона на частоты колебаний комплексов с короткой межмолекулярной связью  $\text{N-H}^+\dots\text{O}$  изучалось в работе [83]. В результате изменения строения указанного фрагмента, вызванного изменением диэлектрической проницаемости от 1 до 4.9, частота валентного колебания группы  $\text{O-H}$  в комплексе 2,4,6-триметилпиридина с 3,5-динитробензойной кислотой уменьшается от  $2500$  до  $2300\text{ см}^{-1}$ .

Из результатов данной работы следует, что спектральной особенностью водных растворов глицина и фенилаланина является ИК-интенсивная полоса в области  $\sim 2300\text{ см}^{-1}$ . Таким образом, указанная полоса может быть обнаружена при использовании методов колебательной спектроскопии, в частности, спектроскопии НПВО [10, 36, 70].

## **ГЛАВА 4. СТРОЕНИЕ, КОНФОРМАЦИОННАЯ ПОДВИЖНОСТЬ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСА ГУАНИДИН-АЦЕТАТ**

### **4.1. Вводные замечания**

МД-расчеты проводились в кубической ячейке, которая состоит из комплекса гуанидин-ацетат и 1000 молекул воды (что соответствует концентрации  $\sim 0.06$  М). Такая концентрация характерна для водных растворов гуанидин-ацетата [49]. После моделирования в течение 15 нс, когда система осуществила выход на состояние равновесия, моделирование проводилось в течение 100 пс с шагом интегрирования 0.5 фс. Сбор информации осуществлялся каждую фемтосекунду. В качестве потенциальных моделей воды были выбраны модели SPC/E и TIP4P/2005 [22, 35], для контактной ионной пары гуанидин-конечно ацетат – модели, основанные на параметрах силовых полей OPLS-AA и AMBER [43, 78]. (Методика расчетов изложена в разделе 2.3).

### **4.2. Интерпретация ИК-спектра водного раствора гуанидин-ацетата при использовании данных расчетов квантово-химическими методами с неявным учетом растворителя (PCM-модель).**

ИК-спектр комплекса гуанидин – ацетат в водном растворе, полученный после вычитания спектра поглощения воды (метод НПВО), приведен на рис. 27. Отнесение полос в экспериментальном спектре гуанидин-ацетата было проведено при использовании результатов квантово-химических расчетов КИП с Н-связями в газовой фазе и водном растворе (приближение PCM) (табл. 8). Различия в значениях волновых чисел и ИК-интенсивностей максимумов полос поглощения, полученных в ходе расчетов методами теории функционала плотности (приближение B3LYP/6-31G\*\*) с или без учета растворителя обусловлены изменением конформации КИП с Н-связями при переходе от газовой фазы к водному раствору (рис. 28). Значения волновых чисел максимумов полос поглощения, относящихся к N-H колебаниям, полученные из расчета в газовой

фазе, оказываются несколько завышенными по сравнению с экспериментальными значениями из-за отсутствия эффектов окружения в случае расчета КИП в газовой фазе. Из табл. 8 следует, что данные расчетов с приближением РСМ комплекса гуанидин-ацетат в виде КИП с двумя Н-связями удовлетворительно согласуются с экспериментальными значениями максимумов полос поглощения и их ИК интенсивностей. Единственным исключением является полоса около  $2200\text{ см}^{-1}$ , которая будет рассмотрена в разделе 4.4.

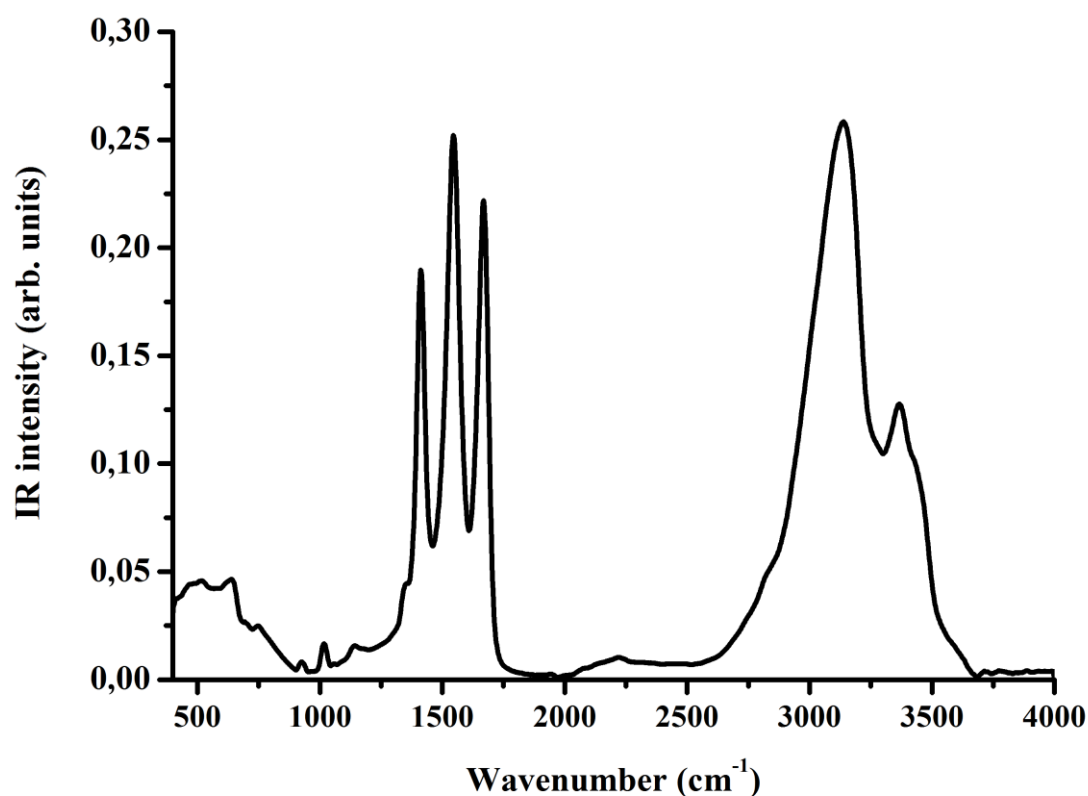


Рисунок 27. ИК-спектр контактной ионной пары гуанидин-ацетат в водном растворе, полученный после вычитания спектра поглощения воды (метод НПВО).

Исходя из данных, представленных в табл. 8, интенсивная полоса в районе  $1670\text{ см}^{-1}$  главным образом обусловлена антисимметричными колебаниями карбоксильной группы и валентными колебаниями связей С–N, что согласуется с существующими литературными данными [86, 95]; полосы же в районе  $1550\text{ см}^{-1}$  и  $1410\text{ см}^{-1}$  обусловлены деформационными колебаниями  $-\text{NH}_2$  и  $-\text{COO}^-$  групп.

Сравнение значений максимумов полос поглощения ( $\text{см}^{-1}$ ) в ИК-спектре КИП гуанидин-ацетат, полученных экспериментально (эксп.) и методами DFT.

Эксп. <sup>a)</sup>	DFT (B3LYP/6-31G**) <sup>b)</sup>		Отнесение полос
	Газовая фаза <sup>b)</sup>	Водный раствор (PCM)	
3363 оч.с.	3537 (59)	3253 (546) <sup>r)</sup>	Валентные колебания N-H
3135 с.	3241 (861)	3081 (2219) <sup>r)</sup>	Валентные колебания C-H и N-H
2212 оч.сл.	2458 (2659)	-	Антисимметричное колебание O...H...N
1669 оч.с.	-	1682 (870)	Валентные колебания C-N и деформационные колебания NH <sub>2</sub>
	1726 (579)	1632 (642)	Антисимметричное колебание COO <sup>-</sup>
	1477 (105)	1624 (585)	Валентные колебания C-N и деформационные колебания NH <sub>2</sub>
1546 оч.с.	1613 (190)	1552 (11)	Деформационные колебания NH <sub>2</sub>
1412 оч.с.	1314 (209)	1425 (436)	Деформационные колебания CO <sub>2</sub> и валентное колебание C-C
1344 сл.	1371 (197)	1362 (42)	Деформационные колебания CH <sub>3</sub>
1138 сл.	1138 (22)	1143 (38)	Маятниковые колебания NH <sub>2</sub>

-	1068 (103)	-	Внеплоскостное деформационное колебание O-H <sup>+</sup> ...N
1018 сл.	1000 (6)	1053 (14) <sup>г)</sup>	Маятниковое колебание CH <sub>3</sub>
926 сл.	882 (18)	915 (18)	Валентное колебание C-C и деформационное колебание CO <sub>2</sub>
742 ср.	706 (119); 55 (226)	808 (122)	Внеплоскостные деформационные колебания NH <sub>2</sub>
521 ср.	505 (21)	552 (38)	Деформационные колебания N-C-N

<sup>а)</sup> оч.с. – очень сильная полоса, с. – сильная, ср. – полоса средней интенсивности, сл. – слабая, оч.сл. – очень слабая; <sup>б)</sup> в скобках приведены значения интегральных ИК интенсивностей полос поглощения; <sup>в)</sup> рассчитанные гармонические частоты комплекса гуанидин-ацетат в газовой фазе были масштабированы на 0.9686 [98]; <sup>г)</sup> наиболее интенсивная полоса среди группы полос с близкими значениями волновых чисел ( $\pm 10 \text{ см}^{-1}$ )

Подводя итог изложенному выше, можно утверждать, что спектральными особенностями среднечастотной области ИК-спектра ионной пары гуанидин-ацетат являются полосы в районе 1670, 1550 и 1410  $\text{см}^{-1}$ , обусловленных деформационными и валентными колебаниями групп, образующих кольцо, состоящее из восьми атомов в случае реализации бидентатной структуры.

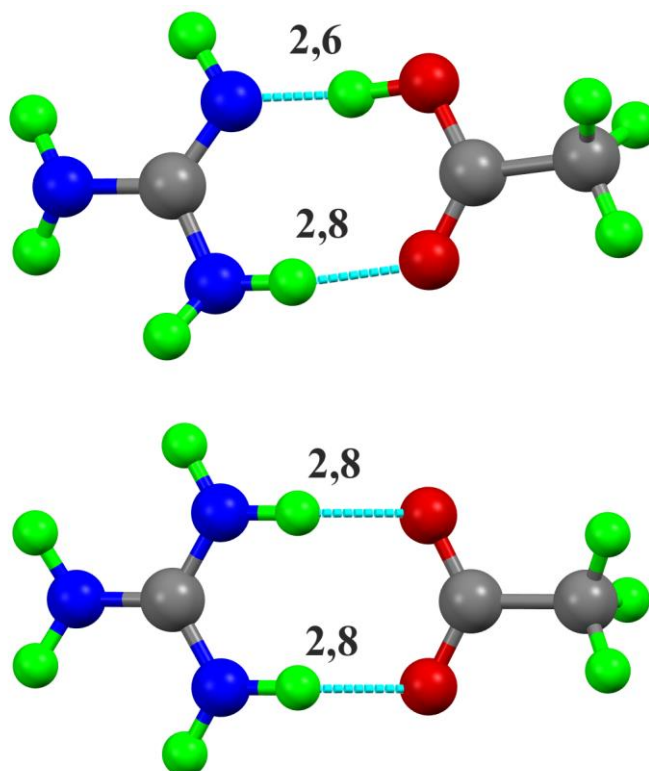


Рисунок 28. Бидентатные структуры контактной ионной пары, реализующаяся в ходе квантово-химического расчета (B3LYP/6-31G\*\*) в газовой фазе (верхняя панель) и в водном растворе (нижняя панель). Серым цветом изображены атомы углерода, красным – кислорода, синим – азота, зеленым – водорода. Водородные связи обозначены пунктирными линиями. Расстояния N...O приведены в Å.

Другой особенностью ИК-спектра КИП гуанидин-ацетат является мало интенсивная и широкая полоса в области  $2100 - 2300 \text{ см}^{-1}$  (рис. 27). Такая полоса является типичной для систем с сильными (короткими) Н-связями [39, 89]. Согласно данным [47] среднее время жизни связанного состояния ионной пары (критерием связанности ионной пары служило значение расстояние N...O  $\sim 3,5 \text{ Å}$ ) составляет порядка несколько десятков пс. В РСМ расчетах используется некоторая усредненная конфигурация КИП с двумя Н-связями, т.е. остается не учтенным целый ряд короткоживущих структур. Таким образом, для изучения спектральных проявлений сильной Н-связи с явным учетом динамики

структурных изменений КИП в водном растворе требуется использование классической МД.

#### **4.3. Анализ структуры и динамики водородосвязанных комплексов в водном растворе гуанидин-ацетат**

Для детального изучения возможных конформаций Н-связанных структур в растворе было исследовано взаимное расположение атомов углерода гуанидина и ацетата (рис. 29 и 30). При этом использовались два силовых поля и две «жесткие» модели воды, а именно: AMBER (TIP4P/2005) и OPLS-AA (SPC/E). Это было вызвано тем, что структура комплекса гуанидин ацетат в воде и время жизни КИП определенной конфигурации, очень чувствительны к силовому полю и модели воды, используемых в МД расчетах [47].

Атом-атомные функции радиального распределения гуанидин-ацетат, полученные в результате МД расчетов с двумя силовыми полями, представлены на рис. 29 и 30. Функции распределения были вычислены для траекторий разной длины. Относительно «длинные» траектории (15 нс) рассчитывались на стадии термостатирования. Относительно короткие (100 пс) использовались при расчете ИК-спектров. Высокие пики в области  $\sim 0,4$  нм характеризуют КИП с двумя Н-связями, или бидентатную структуру (рис. 31а); пик средней ширины в области 0,43 – 0,49 нм соответствует КИП с одной Н-связью, или монодентатной структуре, приведенной на рис. 31б. Также существуют так называемые сольватно-разделенные структуры, когда между гуанидином и ацетатом встраиваются одна, две и более молекулы воды (рис. 31в). Подобные структуры практически не реализуются при моделировании с использованием силового поля OPLS-AA, о чем свидетельствует поведение функции радиального распределения, начиная с 0,5 нм на рис. 29 и 30. Также в ходе моделирования были зафиксированы структуры с бифуркатными Н-связями (см. рис. 31г).



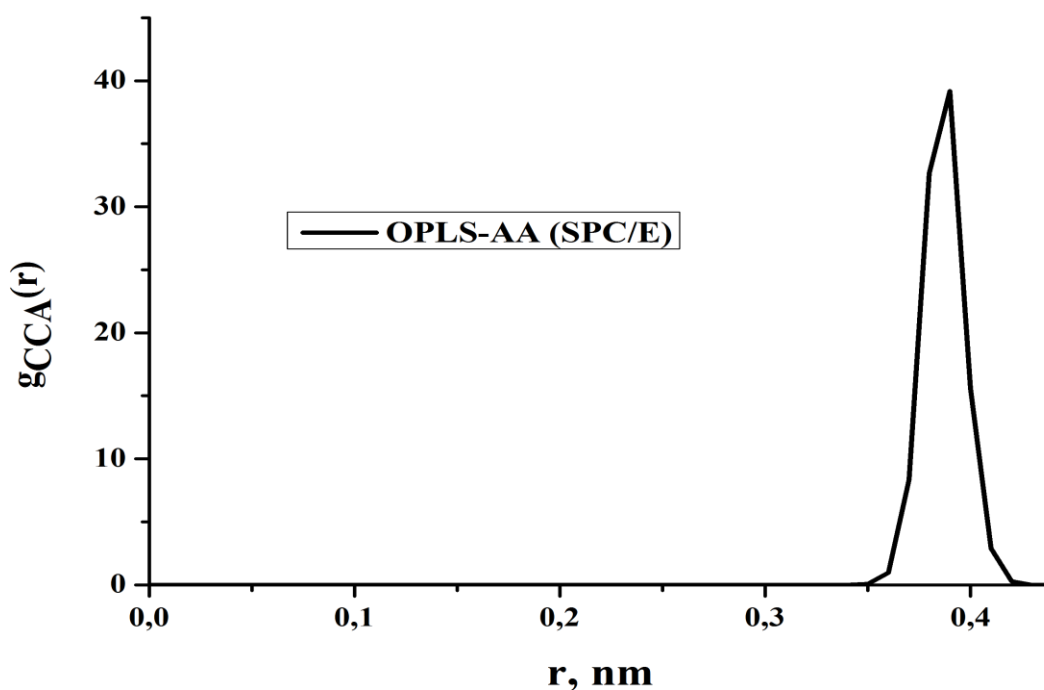
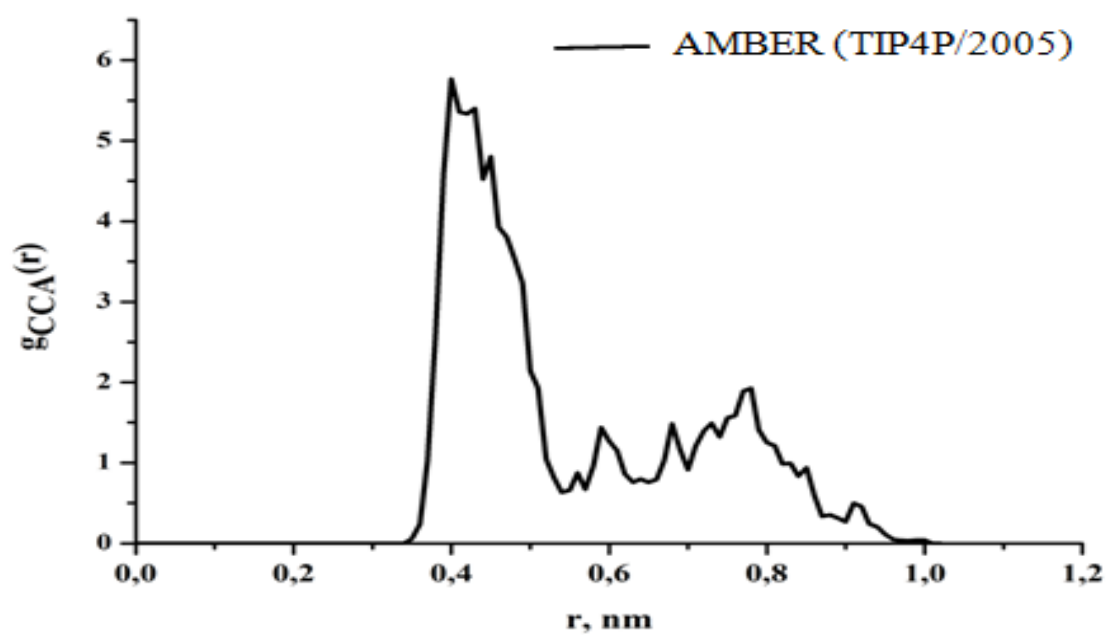


Рисунок 29. Атом-атомные функции радиального распределения гуанидин-ацетат, полученные в результате МД расчетов с двумя моделями силовых полей (длина траектории 100 пс).

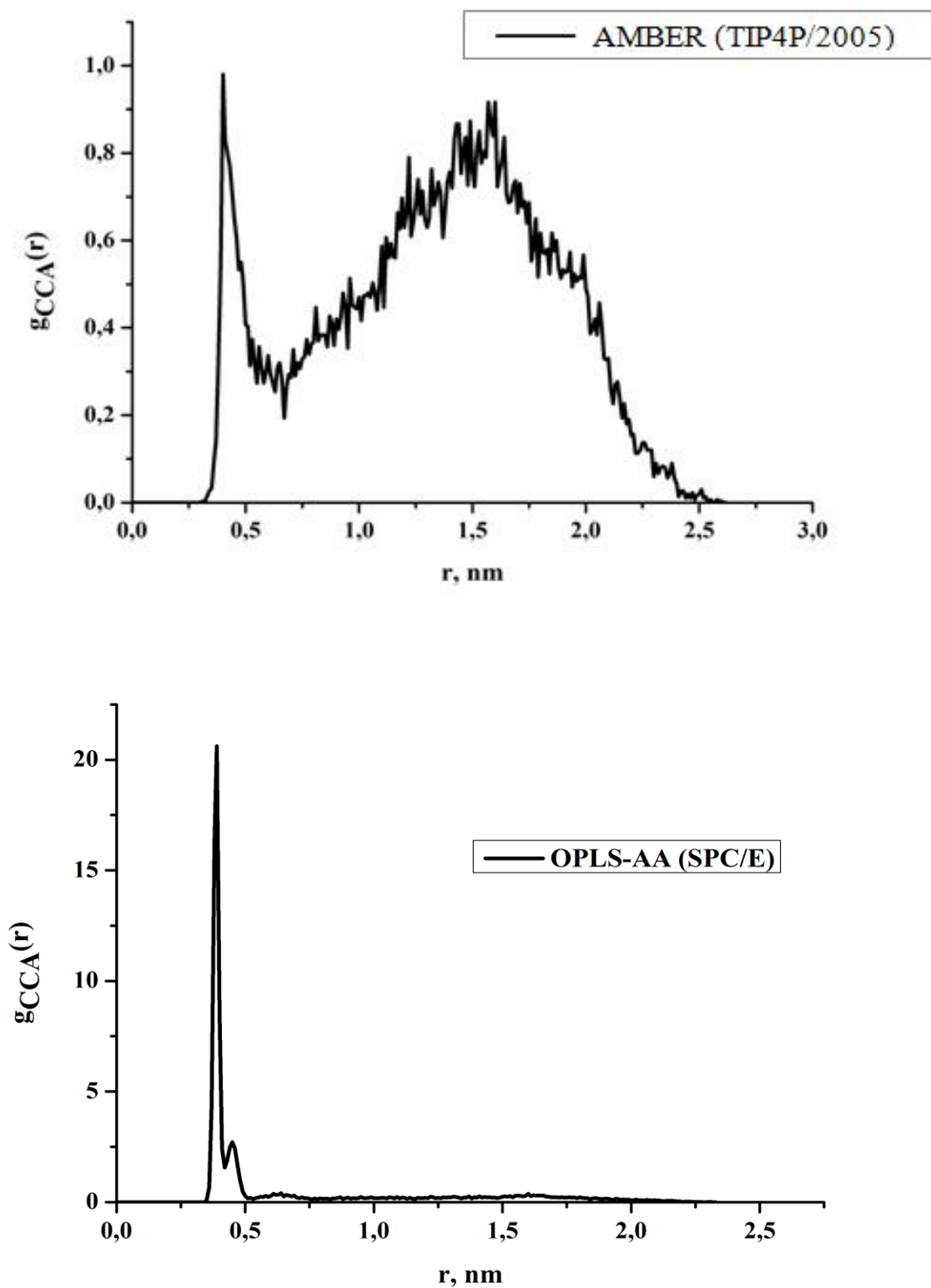


Рисунок 30. Атом-атомные функции радиального распределения гуанидин-ацетат, полученные в результате МД расчетов с двумя моделями силовых полей (длина траектории 15 нс).

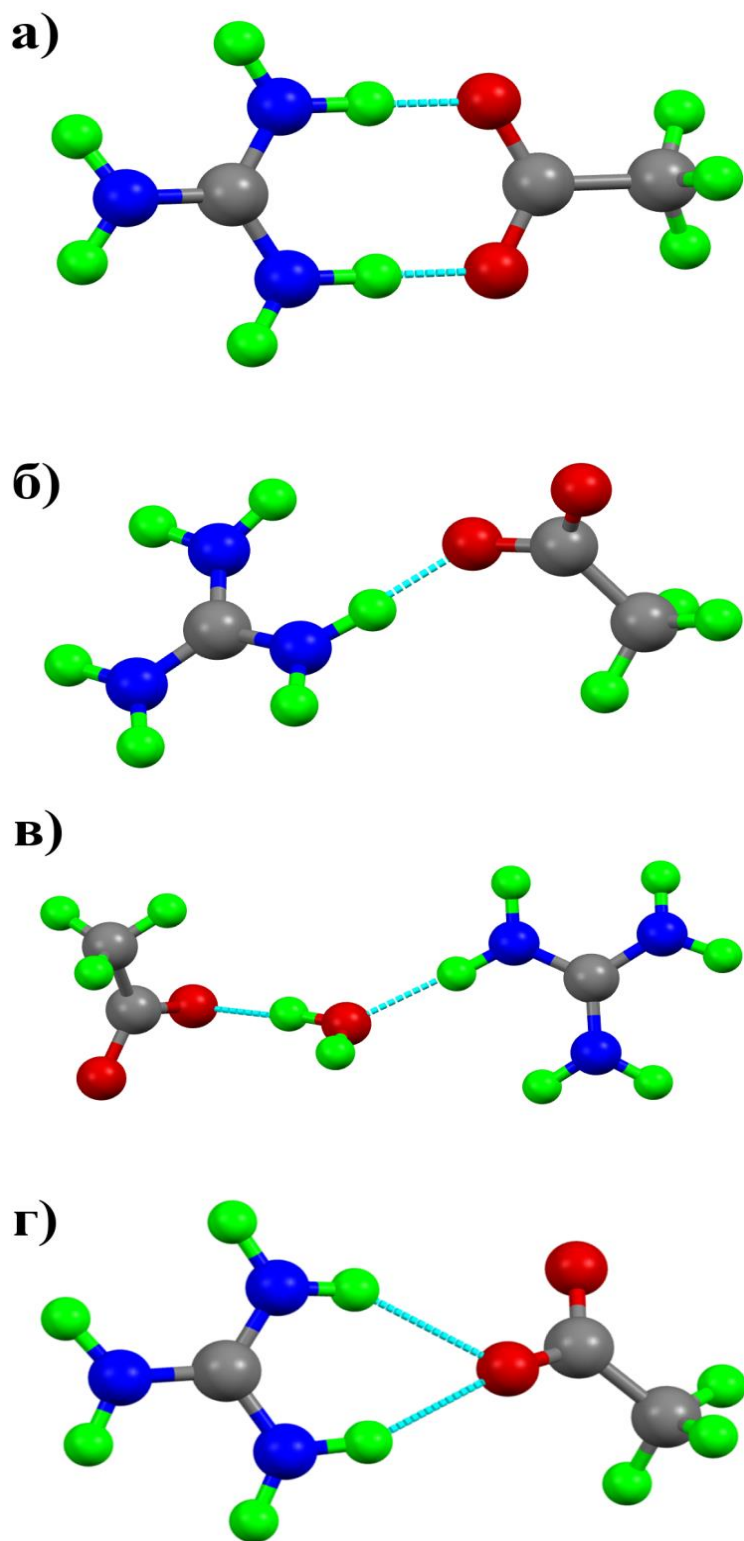


Рисунок 31. Основные структуры, реализующиеся в ходе МД моделирования (силовое поле AMBER). Цвета, используемые для обозначения атомов, определены в подписи к рис. 28. Н-связи даны голубыми пунктирными линиями.

Более детальное описание процессов образования Н-связей между гуанидином и ацетатом, в ходе МД моделирования с использованием различных силовых полей и различных моделей воды, требует изучения зависимости расстояния между атомами углерода гуанидина (CA) и ацетата (C) (рис. 32) и числа Н-связей от времени моделирования (рис. 33 – 36). Это позволяет оценить среднее число Н-связей между гуанидином и ацетатом (табл. 9), то есть вероятность образования конкретной структуры КИП и её время жизни.

Несмотря на то, что ряд структур, реализующихся при взаимном расположении атомов углерода гуанидина и ацетата  $< 0,5$  нм, существуют в среднем в течение не более 100 пс (AMBER) и до  $\sim 1$  нс (OPLS-AA) (рис. 32) сетка водородных связей претерпевает непрерывные перестройки, что демонстрируют рис. 33 – 36. Об этом же можно судить исходя из данных о среднем времени жизни N-H<sup>+</sup>...O связей между гуанидином и ацетатом (параметр  $t^* = 0$ ), которое в случае силового поля AMBER составило 1,5 пс, а в случае силового поля OPLS-AA – 20 пс.

Из рис. 32 видно, что моделирование с использованием силового поля OPLS-AA завышает значение константы ассоциации:

$$K_a = \frac{[\text{связанное состояние}]}{[\text{несвязанный гуанидин}] [\text{несвязанный ацетат}]}$$

по сравнению с моделированием с использованием силового поля AMBER, что хорошо согласуется с литературными данными. В [47] константа ассоциации для КИП гуанидин-ацетат при моделировании с использованием силового поля AMBER и модели воды TIP4P/2005 составила  $0,94 \pm 0,01$ , а при моделировании с использованием силового поля OPLS-AA и модели воды SPC/E –  $5,26 \pm 0,19$ . Так же в [47] было показано, что использование силового поля AMBER и модели воды TIP4P/2005 дает наиболее близкое значение константы ассоциации по сравнению с экспериментальным значением [127].

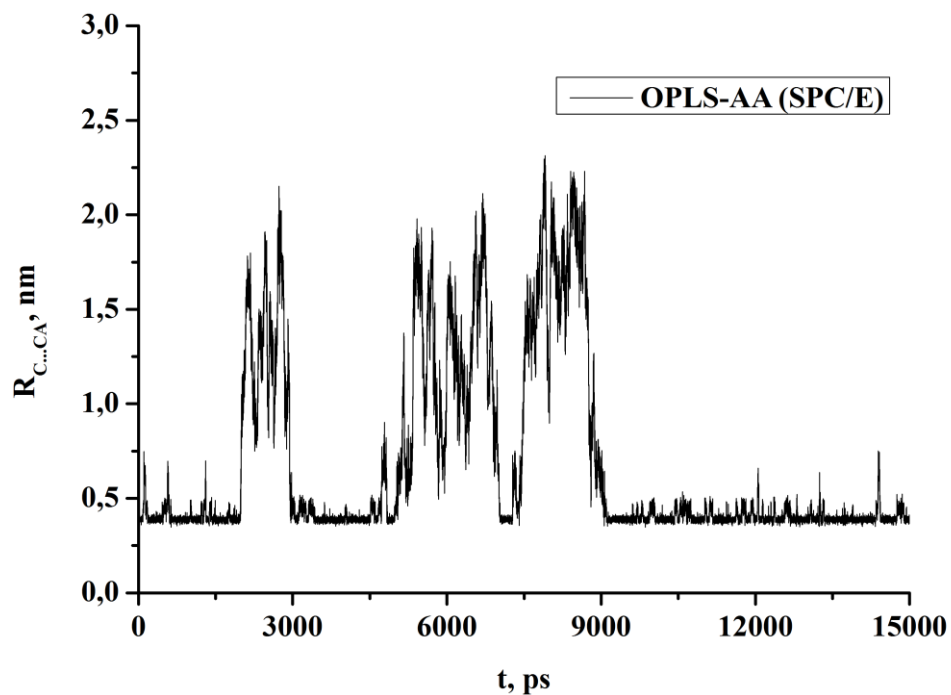
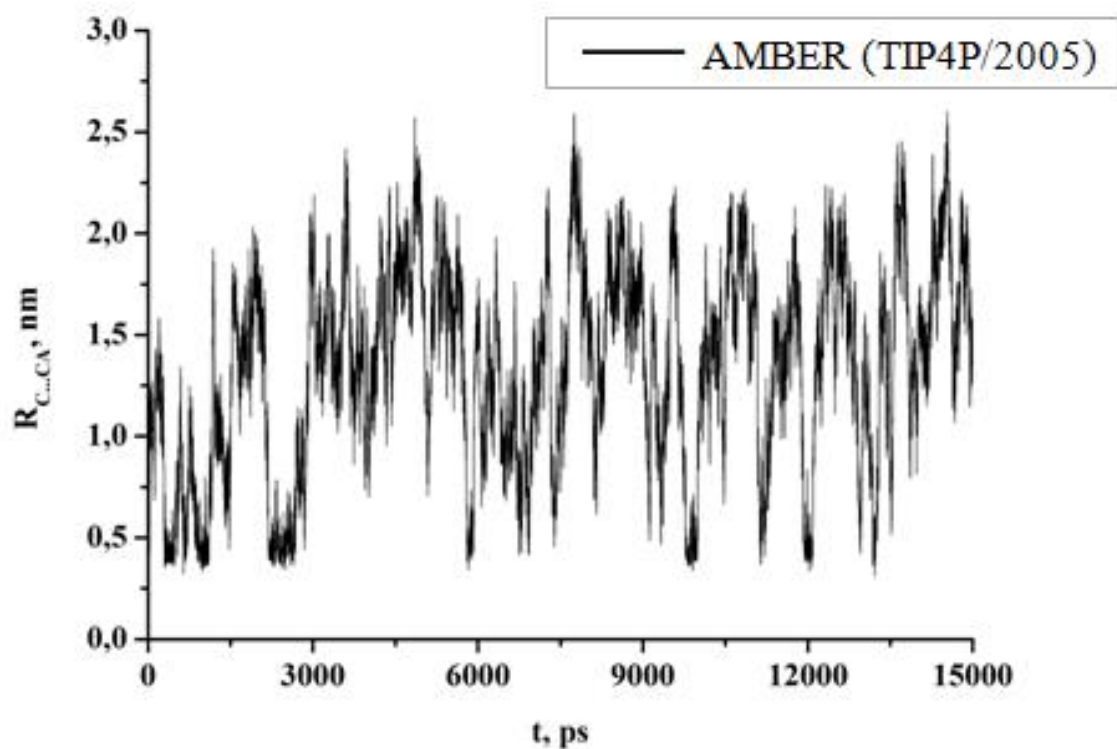


Рисунок 32. Изменение в течение 15 нс наблюдения расстояний между атомами углерода гуанидина (CA) и ацетата (C) при моделировании в различных силовых полях и с различными моделями воды ( $T = 298 \text{ K}$ ).

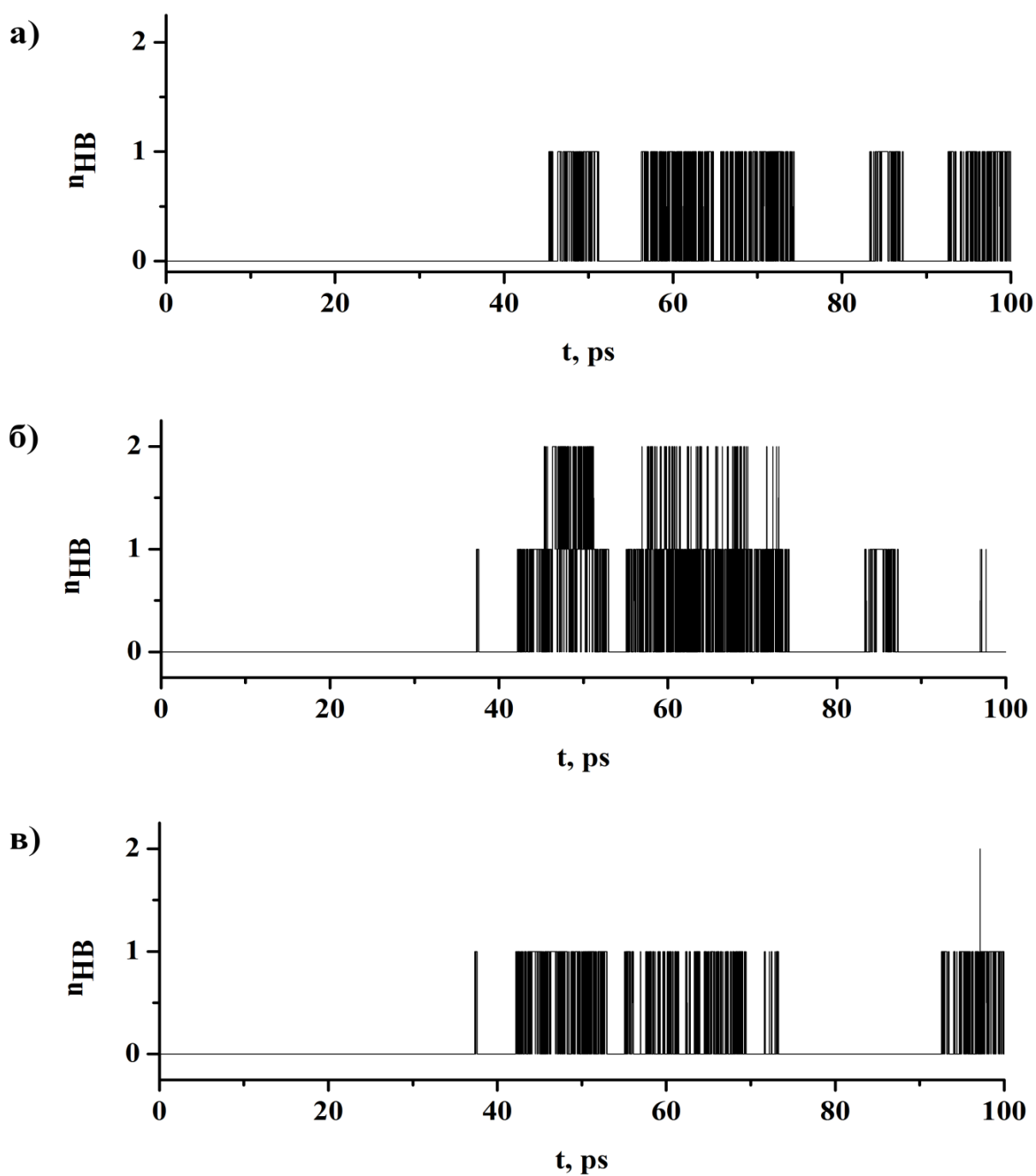


Рисунок 33. Изменение числа Н-связей (ВС) на траектории 100 пс при моделировании КИП в силовом поле AMBER: а – ВС между атомами N(1), N(2) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата; б – ВС между атомами N(1), N(3) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата, в – ВС между атомами N(2), N(3) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата.

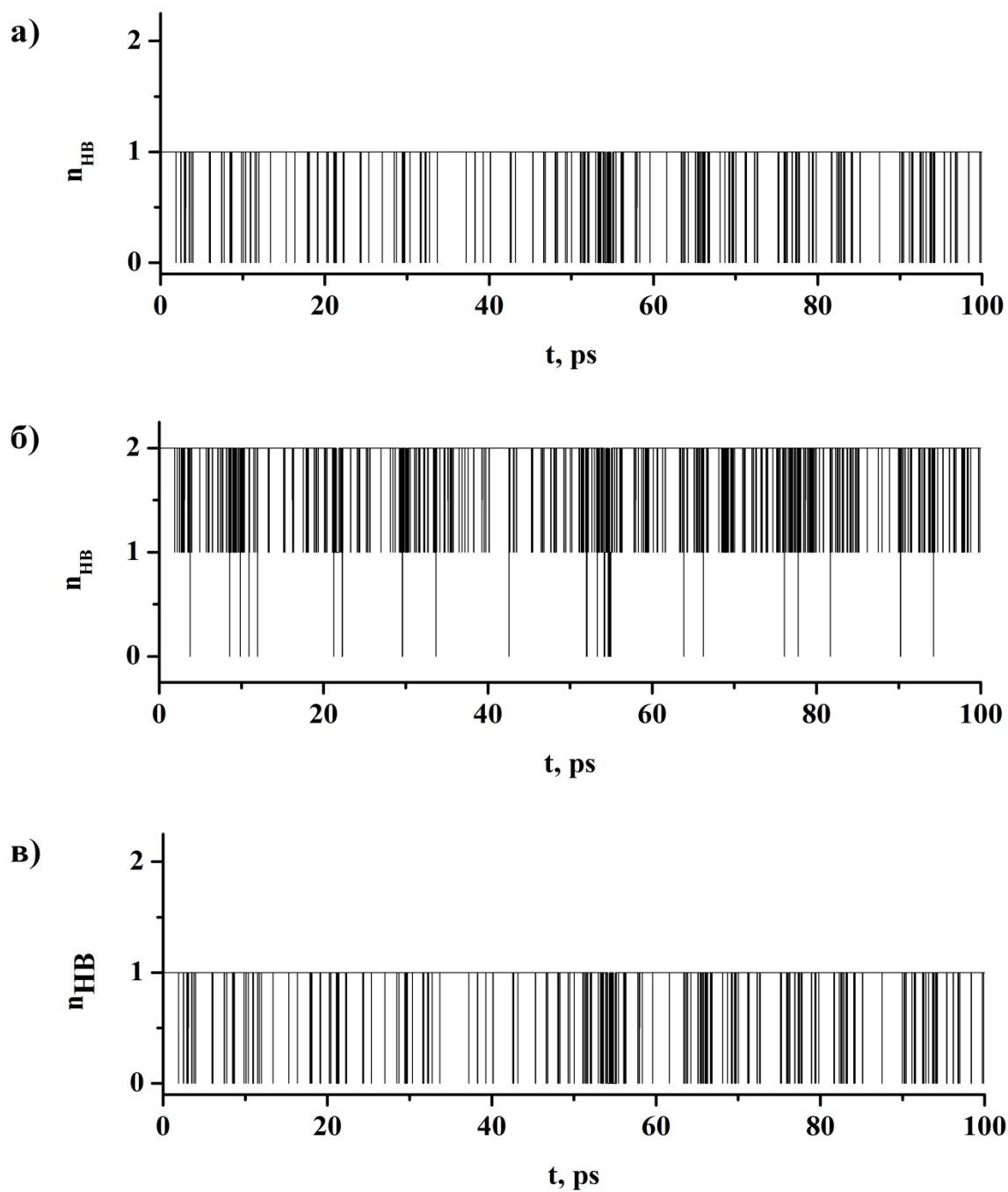


Рисунок 34. Изменение числа Н-связей на траектории 100 пс при моделировании КИП в силовом поле OPLS-AA: а – ВС между атомами N(1), N(2) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата; б – ВС между атомами N(1), N(3) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата, в – ВС между атомами N(2), N(3) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата.





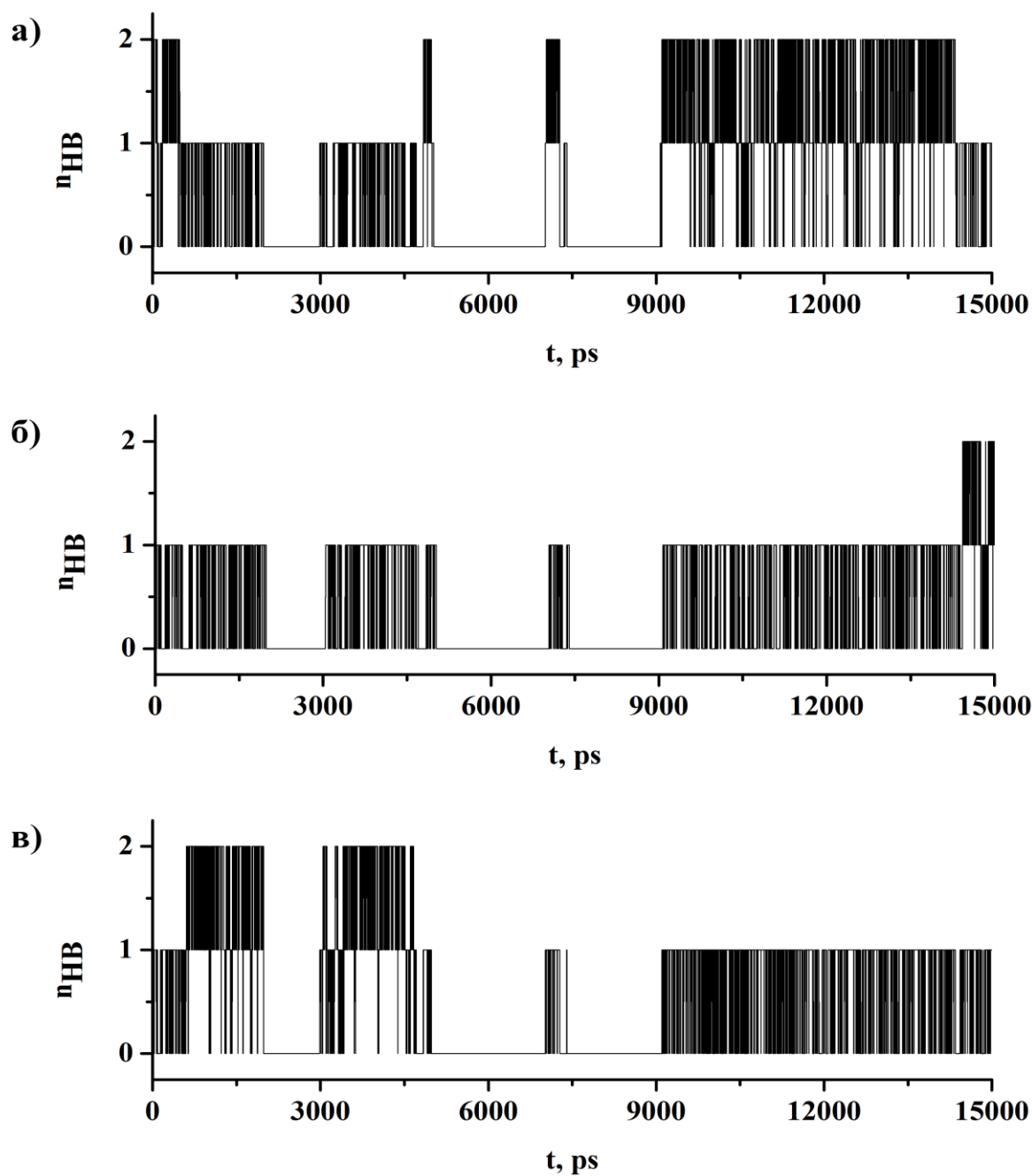
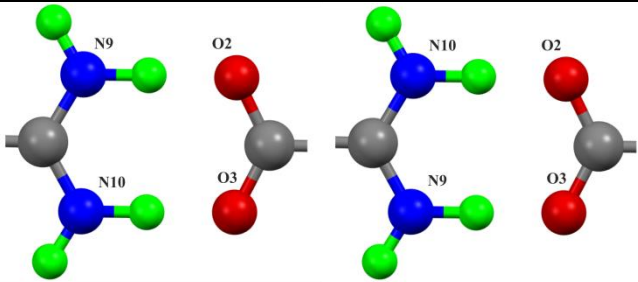
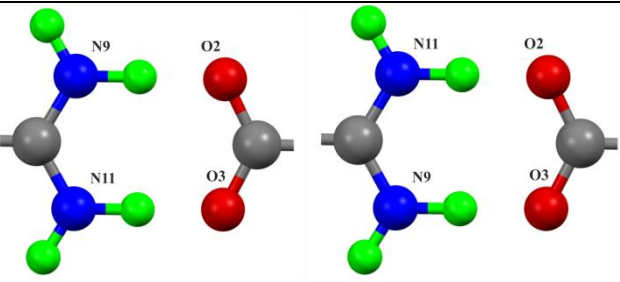
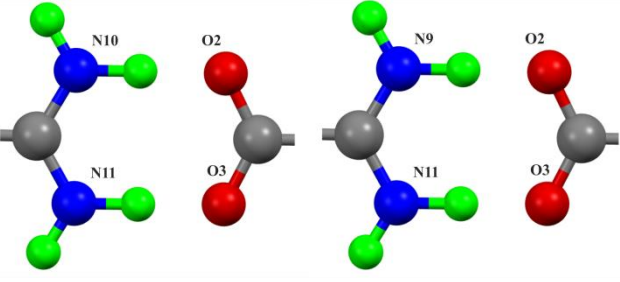


Рисунок 36. Изменение числа Н-связей на траектории 15 нс при моделировании контактной ионной пары в силовом поле OPLS-AA: а – ВС между атомами N(1), N(2) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата; б – ВС между атомами N(1), N(3) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата, в – ВС между атомами N(2), N(3) гуанидина и атомами O(1), O(2) ацетата.

Таблица 9

Среднее число Н-связей N-H<sup>+</sup>...O, реализующихся в КИП гуанидин-ацетат (длина траектории 100 пс).

Рассматриваемые фрагменты	Среднее число водородных связей N-H...O	
	AMBER	OPLS-AA
	0,181	0,971
	0,253	1,930
	0,253	0,971

#### 4.4. Расчет ИК-спектра комплекса гуанидин-ацетат в воде методом классической молекулярной динамики

ИК-спектры, полученные методом классической МД с использованием силовых полей AMBER (модель воды – TIP4P/2005) и OPLS-AA (модель воды – SPC/E) представлены на рис. 37, а значения волновых чисел максимумов полос поглощения приведены в табл. 10.

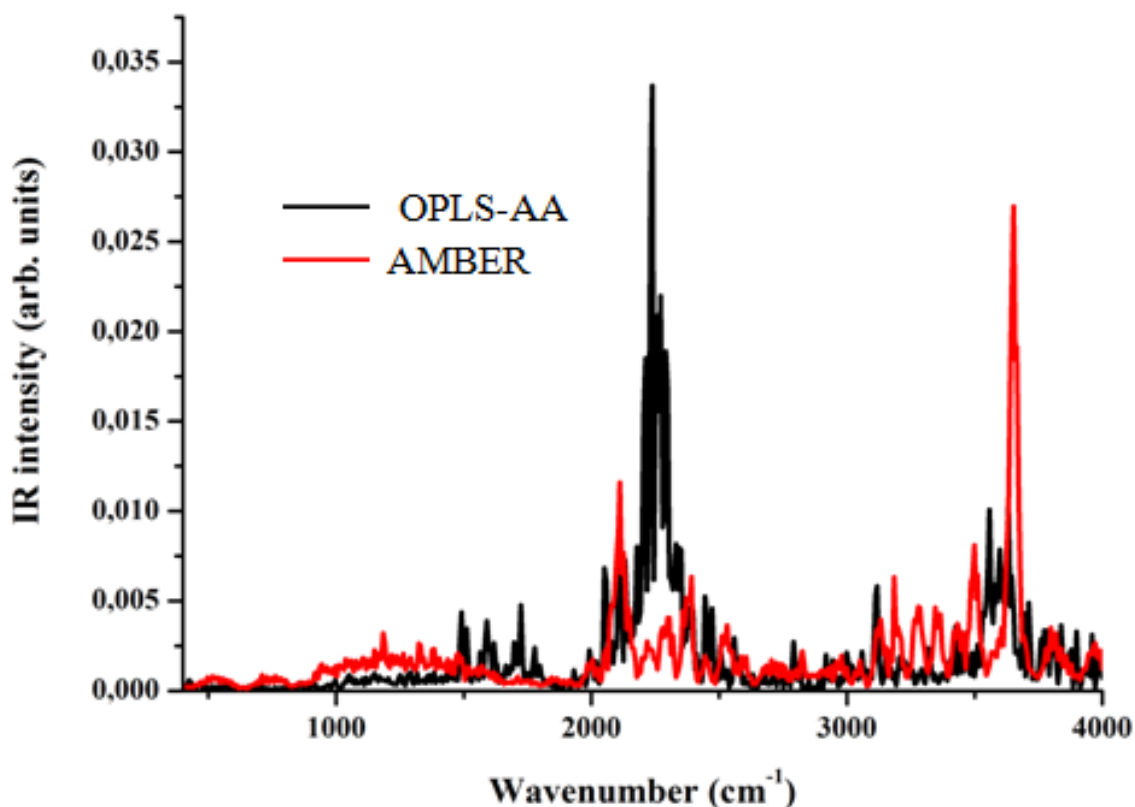


Рисунок 37. ИК-спектр КИП гуанидин-ацетат в водном растворе, полученный в ходе МД моделирования с использованием различных силовых полей.

Характерной особенностью полученных ИК-спектров является наличие полосы в области 2100 – 2300  $\text{cm}^{-1}$ , соответствующей антисимметричным колебаниям  $\text{N-H}^+ \dots \text{O}$  фрагмента.

Сравнение волновых чисел максимумов полос поглощения ( $\text{см}^{-1}$ ) в ИК-спектре КИП гуанидин-ацетат, полученных экспериментально и в результате МД моделирования с использованием различных силовых полей.

Эксперимент	AMBER (TIP4P/2005)	OPLS-AA (SPC/E)
521	517	-
742	750	-
926	1320 $\pm$ 385	-
1018		-
1051		-
1138		-
1344		-
1412		1491
1546		1591
1669		1724
2212		2111
3135	3185	3118
3363	3345	3425
-	3499	3559
-	3652	3632

Из табл. 10 и рис. 37 видно, что ИК-спектр, полученный при расчете с использованием силового поля OPLS-AA, хуже согласуется с экспериментальными данными. Сильная полоса в области 2100 – 2300 см<sup>-1</sup> свидетельствует о завышении силы и стабильности водородных связей N-H<sup>+</sup>...O в ходе моделирования КИП гуанидин-ацетат с использованием силового поля OPLS-AA.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе был развит подход, позволяющий изучать спектральные свойства и строение сильных межмолекулярных Н-связей в водных и структурированных средах, образующихся в системах/комплексах, не существующих в газовой среде или изолированном состоянии. Подход основан на совместном использовании методов ИК-спектроскопии, теории функционала плотности с учетом растворителя в континуальном приближении и молекулярной динамики с классическими силовыми полями. Этот подход использован для изучения строения сольватной оболочки и ИК-спектра водных растворов аминокислот с нейтральной боковой цепью и исследования строения, динамики и спектральных особенностей водного раствора ионной пары гуанидин-ацетат.

Методом молекулярной динамики с классическими силовыми полями проведены расчеты трех аминокислот с нейтральной боковой цепью (глицин, фенилаланин и пролин) в воде. Кубическая ячейка состояла из одной молекулы аминокислоты и 1000 молекул воды. Аминокислоты описывались силовыми полями AMBER и OPLS, а вода - моделями TIP3P и SPC/E. Радиусы отсечки электростатических и ван-дер-ваальсовых взаимодействий составляли 1.4 нм и 1.2 нм, соответственно. В расчетах использовался NPT ансамбль, длина шага составляла 0.5 фс. Длина траектории составляла 10 нс (выход на равновесие) и 1 нс (сбор информации и обработка полученных данных). Посредством сопоставления расчетных радиальных функций распределения пролина с экспериментальными данными найдено, что силовое поле AMBER с моделью воды TIP3P дает наилучшие результаты по сравнению с силовым полем OPLS и моделью воды SPC/E. Получены следующие результаты:

- Первая гидратная оболочка цвиттер-иона глицина включает в себя от шести до семи молекул воды, взаимодействующих с аминокислотой посредством сильных и средних водородных связей;

- Рассчитан ангармонический ИК-спектр трех аминокислот в воде. ИК-спектры глицина и фенилаланина характеризуются интенсивной полосой в области  $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$ ;

- Отсутствие этой полосы у пролина объясняется низкой кислотностью протонов группы  $\text{NH}_2^+$  по сравнению с группой  $\text{NH}_3^+$  глицина и фенилаланина.

Для отнесения полосы в области  $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$  были проведены расчеты кластеров глицин-6 $\text{H}_2\text{O}$  и глицин-7 $\text{H}_2\text{O}$  в газовой фазе и воде. При этом использовался метод теории функционала плотности в приближении B3LYP/6-31G\*\*. Полярный растворитель рассматривался в приближении поляризуемого континуума. Получены следующие результаты:

- Детально исследованы процессы микросольватации цвиттер-иона глицина в воде, в частности, на атомном уровне описана структура гидратной оболочки;

- Показано, что полярная среда слабо влияет на строение кластера глицин-6 $\text{H}_2\text{O}$  и сильно искажает гидратную оболочку кластера глицин-7 $\text{H}_2\text{O}$ ;

- Изученные кластеры характеризуются ИК-интенсивной полосой в области, лежащей в диапазоне  $2500 - 2900 \text{ см}^{-1}$ . Эта полоса обусловлена валентными колебаниями N-H группы цвиттер-иона, взаимодействующей с молекулой воды посредством короткой (сильной) H-связи.

Совместное использование расчетных методов с явным (молекулярная динамика) и неявным (приближение поляризуемого континуума) учетом растворителя позволило выявить спектральную особенность водных растворов глицина и фенилаланина, а именно: ИК-активную полосу в области  $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$ , обусловленную сильной межмолекулярной N-H<sup>+</sup>...O связью. Таким образом, указанная полоса может быть обнаружена при использовании методов колебательной спектроскопии, в частности, спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения.

Методом спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения был получен ИК-спектр водного раствора ионной пары гуанидин-ацетат в области  $400 - 4000 \text{ см}^{-1}$ . Этот спектр характеризуется ИК-интенсивными полосами в области  $1670$ ,  $1550$  и  $1410 \text{ см}^{-1}$  и малоинтенсивной, широкой полосой в области  $2100 -$

2300  $\text{cm}^{-1}$ . Отнесение полос в экспериментальном спектре было выполнено посредством совместного использования методов квантовой химии и молекулярной динамики.

ИК-спектр контактной ионной пары гуанидин-ацетат с двумя Н-связями в воде был рассчитан методом теории функционала плотности с неявным учетом растворителя (приближение РСМ). Согласно этим расчетам, ИК-интенсивные полосы в области 1670, 1550 и 1410  $\text{cm}^{-1}$  обусловлены валентными и деформационными колебаниями групп, формирующих восьмичленное кольцо бидентатной структуры гуанидин-ацетат. Теоретический спектр хорошо согласуется с экспериментальным, за исключением полосы в области 2100 – 2300  $\text{cm}^{-1}$ . Было предположено, что эта полоса обусловлена короткоживущими структурами с сильными межмолекулярными Н-связями.

Для изучения спектральных проявлений сильной Н-связи с явным учетом динамики структурных изменений контактной ионной пары гуанидин-ацетат в водном растворе был использован метод классической молекулярной динамики. Кубическая ячейка состояла из одной молекулы гуанидин-ацетат и 1000 молекул воды. Гуанидин-ацетат описывался силовыми полями AMBER и OPLS, а вода - моделями TIP4P/2005 и SPC/E. Радиусы отсечки электростатических и ван-дер-ваальсовых взаимодействий составляли 1.5 нм и 1.4 нм, соответственно. В расчетах использовался NPT ансамбль, длина шага составляла 0.5 фс. Длина траектории составляла 15 нс (выход на равновесие) и 1 нс (сбор информации и обработка полученных данных). Получены следующие результаты:

- Установлено, что контактная ионная пара гуанидин-ацетат в водном растворе образует водородосвязанные бидентатные, монодентатные структуры, также реализуются структуры с бифуркатными Н-связями. Относительная устойчивость этих структур зависит от силового поля и модели воды, использованных в расчетах.

- В расчетном ИК-спектре, найденном при использовании различных силовых полей/моделей воды, присутствует полоса в области 2100 – 2300  $\text{cm}^{-1}$ .



Она обусловлена колебаниями +N-H групп, образующих сильные межмолекулярные N-H<sup>+</sup>...O связи в комплексе гуанидин-ацетат.

Таким образом, совместное использование квантово-химических методов и методов молекулярной динамики при сравнении с экспериментальными данными, полученными в настоящей работе методом спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения, позволяют получить целый ряд информации о структуре и динамических механизмах в биологических объектах. Указанные методы взаимно дополняют друг друга. Квантово-химические методы на основе теории функционала плотности дают разумные результаты для структуры и колебательных спектров систем с межмолекулярными H-связями в газовой фазе и полярных апротонных растворителях и позволяют существенно упрощать расчеты при описании атомно-молекулярных систем распределения электронной плотности. В этом случае квантово-химические расчеты в РСМ приближении могут давать недостоверные результаты из-за использования усредненной структуры. В результате остается не учтенным целый ряд короткоживущих систем, в частности, существование структур с сильными (короткими) межмолекулярными H-связями. Разумный компромисс представляет собой метод молекулярной динамики с классическими силовыми полями. С одной стороны, он позволяет явно рассматривать молекулы растворителя, то есть учитывать короткоживущие системы с сильными (короткими) H-связями. С другой стороны, не требует больших вычислительных мощностей. Таким образом, комбинированное использование методов теории функционала плотности и молекулярной динамики с классическими силовыми полями представляется наиболее перспективным подходом для исследований сильных H-связей в биологических объектах и позволяет интерпретировать экспериментальные данные, полученные методом ИК-спектроскопии.

## ВЫВОДЫ

1. Комбинированное использование методов теории функционала плотности и молекулярной динамики с классическими силовыми полями, представляется наиболее перспективным подходом для исследований сильных Н-связей в биологических объектах и позволяет интерпретировать экспериментальные данные, полученные методом ИК-спектроскопии.
2. Наличие полосы в области  $\sim 2300 \text{ см}^{-1}$  в ИК-спектре водных растворов глицина и фенилаланина обусловлено валентными колебаниями  $\text{NH}_3^+$  группы аминокислот, образующей с молекулами воды первой гидратной оболочки сильные Н-связи. Отсутствие этой полосы у пролина объясняется низкой кислотностью протонов группы  $\text{NH}_2^+$  по сравнению с группой  $\text{NH}_3^+$  глицина и фенилаланина.
3. Первая гидратная оболочка цвиттер-иона глицина включает в себя от шести до семи молекул воды, взаимодействующих с аминокислотой посредством сильных и средних водородных связей. Найдено, что полярная среда слабо влияет на строение кластера глицин-6 $\text{H}_2\text{O}$  и сильно искажает гидратную оболочку кластера глицин-7 $\text{H}_2\text{O}$ .
4. Наблюдаемые ИК-интенсивные полосы водного раствора ионной пары гуанидин-ацетат в области 1670, 1550 и 1410  $\text{см}^{-1}$  обусловлены валентными и деформационными колебаниями групп, формирующих восьмичленное кольцо бидентатной структуры гуанидин-ацетата.
5. Малоинтенсивная и широкая полоса в области 2100 – 2300  $\text{см}^{-1}$  обусловлена колебаниями +N-H групп, образующих сильные межмолекулярные N-H<sup>+</sup>...O связи в комплексе гуанидин-ацетат.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

В данной работе при проведении МД расчетов использовались так называемые «неполяризуемые» модели силовых полей и воды. Они параметризованы на воспроизведение достаточно широкого круга свойств водных растворов белков и пептидов. Ранее было показано, что эти модели воспроизводят строение и спектральные особенности сильных (коротких) N-H...O связей в воде [144]. Применимость этих моделей к расчетам ИК-спектров в широком диапазоне частот, включая терагерцовую область, не очевидна. Для преодоления этого затруднения необходимо использовать так называемые поляризуемые модели силовых полей и воды, например, polarizable Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics (CHARMM) carbohydrate force fields [113], the flexible simple point charge (SPC) water model [118] или SW4 water model [88]. Недавно было показано [113], что использование поляризуемых моделей силовых полей и воды позволяет воспроизводить ИК-спектры водных растворов биологически-активных систем в низкочастотной области,  $\sim 600 \text{ см}^{-1}$ .

В дальнейших исследованиях строения и ИК-спектров водных растворов аминокислот и биомиметиков планируется использование поляризуемых моделей воды и силовых полей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутырская Е.В. Отнесение полос в ИК-спектрах водных растворов глицина на основе квантово-химического расчета / Е.В. Бутырская, Л.С. Нечаева, В.А. Шапошник, Е.И. Дроздова // Сорбционные и хроматографические процессы. – Воронеж: ВГУ. - 2012. – С. 501-512.
2. Валуев А.А. Метод молекулярной динамики: теория и приложения / А.А. Валуев, Г.Э. Норман, В.Ю. Подлипчук. – М.: Наука, 1989. – С. 5–40.
3. Валуев А.А. Методы моделирования стохастической молекулярной динамики / А.А. Валуев, Г.Э. Норман // Тез. докл. V Всесоюзной конференции по строению и свойствам метал. и шлаковых расплавов. Свердловск: УНЦ АН СССР. – 1983. – Ч. 1. – С. 100–104.
4. Владимирова К.Г. Аппроксимация обменного функционала в методе функционала в методе функционала плотности для оптимального описания основного и возбужденных состояний многоатомных молекул: дис. на соиск. уч. ст. канд. физ.-мат. наук. / Владимирова К.Г. – Москва, 2010. – С.17 – 18.
5. Герасимов В.В. Особенности спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения в терагерцовом диапазоне / В.В. Герасимов, Б.А. Князев // Вестник НГУ. Серия: Физика. – 2008. – Т.3. – В.4. – С. 97-112.
6. Гурина Д.Л. Структура и динамика водородосвязанных комплексов о-гидроксибензойной кислоты в среде сверхкритический диоксид углерода – соразтворитель (вода, метанол, этанол): дис. на соиск. уч. ст. канд. хим. наук. / Гурина Д.Л. – Иваново, 2014. – С.31 – 32.
7. Лагарьков А.Н. Метод молекулярной динамики в статистической физике / А.Н. Лагарьков, В.М. Сергеев // УФН. – 1978. – Т. 125. – № 3. – С. 409-448.
8. Неелов И.М. Введение в молекулярное моделирование биополимеров / И.М. Неелов. – СПб: НИУ ИТМО, 2014. – 101 с.
9. Норман Г.Э. Стохастизирующий фон молекулярной динамики: Уравнения молекулярного движения / Г.Э. Норман // Тез. докл. V Всесоюзной

- конференции по строению и свойствам метал. и шлаковых расплавов. – Свердловск: УНЦ АН СССР. – 1983. – Ч. 1. – С. 58 – 62.
10. Пентин Ю.А. Основы молекулярной спектроскопии / Ю.А. Пентин, Г.М. Курамшина. – М.: Мир, 2008. – 400 с.
  11. Рапапорт Д.К. Искусство молекулярной динамики / Д.К. Рапапорт. – Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2012. – 630с.
  12. Товбин Ю.К. Метод молекулярной динамики в физической химии / Ю.К. Товбин. – М.: Наука, 1996. – 334 с.
  13. Федотова М. В. Структурные параметры гидратации цвиттер-иона аланина по данным метода интегральных уравнений в приближении RISM / М.В. Федотова, О. А. Дмитриева // Известия АН. Серия химическая. – 2013. – 62. – С. 1975–1978.
  14. Федотова, М. В. Структура гидратных оболочек групп  $-\text{NH}_2^+$  и  $\text{COO}^-$  цвиттер-иона L-пролина по данным 1D-RISM-метода интегральных уравнений / М. В. Федотова, О. А. Дмитриева // Журнал физической химии. – 2014. – Т. 88. – № 5. – С. 801–804.
  15. Харрик Н. Спектроскопия внутреннего отражения / Н. Харрик. – М.: Мир, 1970. – 335 с.
  16. Холмуродов Х.Т. Методы молекулярной динамики для моделирования физических и биологических процессов / Х.Т. Холмуродов, М.В. Алтайский, И.В. Пузынин, Т. Дардин // Физика элементарных частиц и атомного ядра. – 2003. – Т. 34. – вып. 2. – С. 474–515.
  17. Цирельсон В.Г. Электронная кристаллохимия, Итоги науки и техники. Сер. Кристаллохимия / В.Г. Цирельсон, Ю.З. Нозик, Р.П. Озеров, В.С. Урусов.– М.: ВИНТИ, 1986.– 260 с.
  18. Цирельсон В.Г. Прецизионный рентгеноструктурный анализ кристаллов / В.Г. Цирельсон // Сорский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – С. 98 – 104.
  19. Цирельсон В.Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела / В.Г. Цирельсон. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 495 с.

20. Шайтан К.В. Молекулярная динамика белков и пептидов / К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. – М.: Кафедра биоинженерии биологического факультета МГУ, 2004. – 108с.
21. Якубке Х.Д. Аминокислоты, пептиды, белки / Х.Д. Якубке, Х. Ешкайт. – Москва: Мир, 1985. – 455 с.
22. Abascal J.L.F. A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005 / J.L.F. Abascal, C. Vega // J. Chem. Phys. – 2005. – V. 123. – P. 234505 (1–12).
23. Aikens C.M. Incremental Solvation of Nonionized and Zwitterionic Glycine / C.M. Aikens, M.S. Gordon // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – V. 128. – P. 12835–12850. **16**
24. Alonso J. L. The Glycine–Water Complex / J. L. Alonso, J. Cocinero Emilio, L. Alberto, M. Eugenia Sanz, C. Juan Lopez // Angew. Chem. Int. Ed. – 2006. – V. 45. – P. 3471 –3474.
25. Amninder S.V. Macromolecular crowding studies of amino acids using NMR diffusion measurements and molecular dynamics simulations / S.V. Amninder S.G. Timothy, A.W. Scott, M.T. Allan, S.P. William // Frontiers in Physics. – 2015. – V. 3. – P1–15.
26. Anselm H.C. consistent force field parameter set for zwitterionic amino acid residues / H.C. Anselm, A. Horn // J Mol Model. – 2014. – V. 20. – N. 11. – P. 2478.
27. Babur Z. C. Vibrational Spectra of r-Amino Acids in the Zwitterionic State in Aqueous Solution and the Solid State: DFT Calculations and the Influence of Hydrogen Bonding / Z.C. Babur, J.D. Trevor, J. Saima, W. Robert // J. Phys. Chem. A. – 2008. – 112. – P. 10333–10347.
28. Balta B. Solvent effects on glycine. I. A supermolecule modeling of tautomerization via intramolecular proton transfer / B. Balta, V. Aviyente // J. Comput. Chem. – 2003. – V. 24. – P. 1789–1802.
29. Bachrach S.M. Microsolvation of Glycine: A DFT Study / S.M. Bachrach // J. Phys. Chem. A. – 2008. – V. 112. – P. 3722–3730.

30. Barth A. Infrared spectroscopy of protein / A. Barth // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – V. 1767. – N9. – P. 1073–1101.
31. Bastida A. Conformational Changes of Trialanine in Water Induced by Vibrational Relaxation of the Amide I Mode / A. Bastida, J. Zuniga, A. Requena, B. Miguel, M.E. Candela, M.A. Soler // *J. Phys. Chem. B.* – 2016. – V.120. – P. 348–357.
32. Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A.D. Becke // *Physical Review A.* – 1988. – V. 38. – N. 6. – P. 3098–3100.
33. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // *J.Chem.Phys.* – 1993. – V. 98. – P.5648–5652.
34. Berendsen H.J.C. Molecular dynamics with coupling to an external bath/ H.J.C. Berendsen, J. P.M. Postma, A. DiNolam, J.R. Haak // *J. Chem. Phys.* – 1984. – V. 81. – P. 3684–3690.
35. Berendsen H.J.C. The missing term in effective pair potentials / H.J.C. Berendsen, J.R. Grigera, T.P. Straatsma // *J. Phys. Chem.* – 1987. – V. 91. – N. 24. – P. 6269–6271.
36. Bertie J.E. Infrared Intensities of Liquids XX: The Intensity of the OH Stretching Band of Liquid Water Revisited, and the Best Current Values of the Optical Constants of H<sub>2</sub>O(l) at 25°C between 15,000 and 1 cm<sup>-1</sup> / J.E. Bertie, Z. D. Lan // *Appl. Spectrosc.* – 1996. – V.50. – N. 8. –P. 1047 –1057.
37. Blaber M. Energetic cost and structural consequences of burying a hydroxyl group within the core of a protein determined from Ala→Ser and Val→Thr substitutions in T4 lysozyme / M. Blaber, J.D. Lindstrom, N. Gassner, J. Xu, D.W. Heinz, B.W. Matthews // *Biochemistry.* – 1993. – V. 32. – I. 42. – P. 11363 –11373.
38. Bussi G. Canonical sampling through velocity rescaling / G. Bussi, D. Donadio, M. Parrinello // *Journal of Chemical Physics.* – 2007. – V. 126. – P. 014101 (1– 7).
39. Chakraborty S. Synthon transferability probed with IR spectroscopy: cytosine salts as models for salts of lamivudine / S. Chakraborty, S. Ganguly, G.R. Desiraju // *CrystEngComm.* – 2014. – V.16. – N. 22. – P. 4732–4741.

40. Chan K.L.A. New opportunities in micro- and macroattenuated total reflection infrared spectroscopic imaging: spatial resolution and sampling versatility / K.L.A. Chan, S.G. Kazarian // *Applied Spectroscopy*. – 2003. – V.57. – P. 381–389.
41. Chang J. Solvation Free Energy of Amino Acids and Side-Chain Analogues / J. Chang, A.M. Lenhoff, S.I. Sandler // *J. Phys. Chem. B*. – 2007. – V. 111. – P. 2098–2106.
42. Cheng R.P. B-peptides: From structure to function / R.P. Cheng, S.H. Gellman, W.F. DeGrado // *Chem. Rev.* – 2001. – V. 101. – I. 10. – P. 3219–3232.
43. Cornell W.D. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules / W.D. Cornell, P. Cieplak, C.I. Bayly [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V. 117. – P. 5179–5197.
44. Danecek P. Anharmonic effects in IR, Raman, and Raman optical activity spectra of alanine and proline zwitterions / P. Danecek, J. Kapitan, V. Baumruk, L. Bednarova, J. V. Kopecky, B. Petr // *J. Chem. Phys.* – 2007. – V. 126. – P. 224513 (1–13).
45. Darden T. Particle mesh Ewald: An N·log(N) method for Ewald sums in large systems / T. Darden, D. York, L. Pedersen // *Journal of Chemical Physics*. – 1993. – V. 98. –P. 10089–10092.
46. Derbel N. Vibrational Analysis of Amino Acids and Short Peptides in Hydrated Media. I. L-glycine and L-leucine / N. Derbel, B. Hernandez, F. Pfluger, J. Liquier, F. Geinguenaud, N. Jaidane, Z.B. Lakhdar, M. Ghomi // *J. Phys. Chem. B*. – 2007. – V.111. – P.1470 –1477.
47. Debiec K.T. Evaluating the strength of salt bridges: a comparison of current biomolecular force fields / K.T. Debiec [et al.]. // *J. Phys. Chem. B*. – 2014. – Vol. 118. – P. 6561–6569.
48. Ding Y. Intramolecular interactions and intramolecular hydrogen bonding in conformers of gaseous glycine / Y. Ding, J. Krogh // *Comput. Chem.* – 1996. –V.17. – P. 338–349.
49. Elangannan A. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011) / A. Elangannan [et al.] // *Pure Appl. Chem.* – 2011. – V. 83, N. 8. – P. 1637–1641.



50. Essman U. A smooth particle mesh ewald potential / U. Essman, L. Perera, M.L. Berkowitz [et al.]. // *J. Chem. Phys.* – 1995. – V. 103. – P. 8577–8592.
51. Fedotova M.V. 1D-RISM study of glycine zwitterion hydration and ion-molecular complex formation in aqueous NaCl solutions / M.V. Fedotova, S.E. Kruchinin // *J. Mol. Liq.* – 2012. – V. 169. – P. 1–7.
52. Fedotova M.V. Ion-selective interactions of biologically relevant inorganic ions with alanine zwitterion: a 3D-RISM study / M.V. Fedotova, O.A. Dmitrieva // *Amino Acids.* – 2015. – V. 47. – P. 1015–1023.
53. Frish M.J. Gaussian 03 / M.J. Frish [et al.]. – Gaussian Inc.: Pittsburg. – 2003.
54. Garczarek F. The assignment of the different infrared continuum absorbance changes observed in the 3000-1800-cm<sup>-1</sup> region during the bacteriorhodopsin photocycle / F. Garczarek, J. Wang, M.A. El-Sayed, K. Gerwert // *Biophys. J.* – 2004. – V.87. – N. 4. –P. 2676–2682.
55. Gomaa E.A. Molal Solubility, Dissociation, Association and Solvation Parameters for Saturated Phenylalanine Solutions in Various Solvents at 298.15 K / E.A. Gomaa // *American Journal of Biochemistry.* – 2012. V.2. – N.3. – P. 25–28.
56. Goyal P. Proton storage site in bacteriorhodopsin: new insights from quantum mechanics/molecular mechanics simulations of microscopic pK(a) and infrared spectra / P. Goyal, N. Ghosh, P. Phatak, M. Clemens, M. Gaus, M. Elstner, Q. Cui // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V.133. – N. 38. – P. 14981– 14997.
57. Hernandez B. Vibrational Analysis of Amino Acids and Short Peptides in Hydrated Media. VIII. Amino Acids with Aromatic Side Chains: l-Phenylalanine, l-Tyrosine, and l-Tryptophan / B. Hernandez, F. Pflüger, A. Adenier, S.G. Kruglik, M. Ghomi // *J. Phys. Chem. B.* – 2010. – V. 114. – P.15319–15330.
58. Hess B. Gromacs User Manual / B. Hess, D. van der Spoel, E. Lindahl. – Sweden: The GROMACS development teams at the Royal Institute of Technology and Uppsala University, 2014. – 394 p.
59. Hess B. GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, Scalable Molecular Simulation / B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel, E. Lindahl // *J. Chem. Theory Comp.* – 2008 – V. 4. – P. 435-447.

60. Hockney R.W. Quiet high resolution computer models of a plasma / R.W. Hockney, S.P. Goel, J. Eastwood // *J. Comp. Phys.* – 1974. – V. 14. – I. 2. – P. 148–158
61. Hohenberg P. Inhomogeneous electron gas / P. Hohenberg, W. Kohn // *Phys. Rev. B.* – 1964. – V. 36. – N. 3. – P. B864 – B871.
62. Horn A.H.C. A consistent force field parameter set for zwitterionic amino acid residues / A.H.C. Horn // *J. Mol. Model.* – 2014. – V. 20. – P. 2478–2592.
63. Horneck G. *Astrobiology - The Quest of the Conditions of Life* / G. Horneck, C. Baumstarck-Khan. – Springer, 2002. – 411 p.
64. Horvitz A. Strength and co-operativity of contributions of surface salt bridges to protein stability / A. Horvitz, L. Serrano, B. Avron, M. Bycroft, A.R. Fersht // *J. Mol. Biol.* – 1990. – V. 216. – I.4. – P. 1031–1044.
65. Huerta-Viga A. The structure of salt bridges between Arg<sup>+</sup> and Glu<sup>-</sup> in peptides investigated with 2D-IR spectroscopy: Evidence for two distinct hydrogen-bond geometries / A. Huerta-Viga [et al.]. // *J. Chem. Phys.* – 2015. – V. 142. – P. 212444 (1–8).
66. Hugosson H.W. comparative theoretical study of dipeptide solvation in water / H.W. Hugosson, A. Laio, P. Maurer, Rothlisberger // *J. Comput. Chem.* – 2006. – V. 27. – 672–684.
67. Hunenberger P.H. Thermostat algorithms for molecular dynamics simulations / P.H. Hunenberger // *Adv. Polymer. Sci.* – 2005. – V. 173. – P. 105–149.
68. Hurely A.C. *Introduction to Electron Theory of Small Molecules* / Hurely A.C. – London: Academic Press, 1976. – 340 p.
69. Hwang T.K. Microsolvation of Lysine by Water: Computational Study of Stabilized Zwitterion / T.K. Hwang, G.Y. Eom, M.S. Choi, S.W. Jang, J.Y. Kim, S. Lee // *J. Phys. Chem. B.* – 2011. – V.115. – N. 33. – P. 10147–10153.
70. Ikeda T. Infrared absorption and Raman scattering spectra of water under pressure via first principles molecular dynamics / T. Ikeda // *J. Chem. Phys.* – 2014. – V.141. – N. 4. – P. 044501.

71. Im S. Arginine Zwitterion is More Stable than the Canonical Form when Solvated by a Water Molecule / S. Im, S.W. Jang, S. Lee, Y. Lee, B. Kim // *J. Phys. Chem. A.* – 2008. – V.112. – N. 40 –P. 9767–9770.
72. Jacquemin D. Comparison of Microhydration Methods: Protonated Glycine as a Working Example / D. Jacquemin, C. Michaux, E.A. Perpete, G. Frison // *J. Phys. Chem. B.* – 2011. – V. 115. – P. 3604–3613.
73. Jalkanen K.J. Role of hydration in determining the structure and vibrational spectra of L-alanine and N-acetyl L-alanine N-methylamide in aqueous solution: a combined theoretical and experimental approach / K.J. Jalkanen, I. M. Degtyarenko, R.M. Nieminen, X. Cao, L.A. Nafie, F. Zhu, L.D. Barron // *Theor. Chem. Acc.* – 2008. – V.119. – P. 191–210.
74. Jeffrey G.A. *An Introduction to Hydrogen* / G.A. Jeffrey. – New York: Oxford University, 1997. – 320 c.
75. Jian S. Understanding THz Spectra of Aqueous Solutions: Glycine in Light and Heavy Water / S. Jian, N. Gudrun, F. Harald, D. Dominique, S. Gerhard, M. Dominik, H. Martina // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – 13. – P. 5031–5038.
76. Johnson S.L. Infrared Spectra of Solid 1:1 Pyridine-Benzoic Acid Complexes; the Nature of the Hydrogen Bond as a Function of the Acid-Base Levels in the Complex / S.L. Johnson, K.A. Rumon // *J. Phys. Chem.* – 1965. V. 69. – N.1. – P. 74–86.
77. Jorgensen W.L. Potential energy functions for atomic-level simulations of water and organic and biomolecular systems / W.L. Jorgensen, J. Tirado-Rives // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2005. – V. 102 – P. 6665–6670.
78. Kaminski G.A. Evaluation and reparametrization of the OPLS-AA force field for proteins via comparison with accurate quantum chemical calculations on peptides / G.A. Kaminski, R.A. Friesner // *J. Phys. Chem. B.* – 2001. – V. 105. – P. 6474–6487.
79. Kayi H. A theoretical investigation of the relative stability of hydrated glycine and methylcarbamic acid—from water clusters to interstellar ices / H. Kayi, R.I. Kaiser, J.D. Head // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2012. – N.14. – P. 4942–4958.
80. Kim J.Y. Gas phase hydration of amino acids and dipeptides: effects on the relative

- stability of zwitterion vs. canonical conformers / J.Y Kim [et al.] // RSC Adv. – 2014. – V. 4. – P. 16352–16361.
81. Kirzhnits D.A. Quantum Corrections to the Thomas-Fermi Equation / D.A. Kirzhnits // Sov. Phys. JETR. – 1957. – V. 5. – N. 1. – P. 64 – 71.
82. Kohn W. Nobel Lecture / W. Kohn // Rev. Mod. Phys. – 1999. – V. 71 – P. 1253.
83. Kong S. Density Functional Study of the Proton Transfer Effect on Vibrations of Strong (Short) Intermolecular O-H...N/O...H-N<sup>+</sup> Hydrogen Bonds in Aprotic Solvents / S. Kong, I.G. Shenderovich, M.V. Vener // J. Phys. Chem. A. – 2010. – V.114. – N. 6. – P. 2393–2399.
84. Koritsanszky T.S. Chemical applications of X-Ray charge-density analysis / T.S. Koritsanszky, P. Coppens // Chem. Rev. – 2001. – V. 101. – P. 1583–1628.
85. Kumar S., Nussinov R. Close-range electrostatic interactions in proteins / S. Kumar, R. Nussinov // ChemBioChem. – 2002. – V. 3. – P. 604–617.
86. Kuroda D.G. Ultrafast relaxation and 2D IR of the aqueous trifluorocarboxylate ion / D.G. Kuroda, D.Y. Vorobyev, R.M. Hochstrasser // J. Chem. Phys. – 2010. – V. 132 – P. 044501 (1–10).
87. Kurth S. Molecular and solid-state tests of density functional approximations: LSD, GGAs, and meta-GGAs / S. Kurth, J.P. Perdew, P. Blaha // Intern. J. Quant. Chem. – 1999. – V. 75. – P. 889 – 909.
88. Lamoureux G. A Simple Polarizable Model of Water Based on Classical Drude Oscillators / G. Lamoureux, A.D. MacKerell, B. Roux // J. Chem. Phys. – 2003. – V. 119. P. 5185–5197.
89. Leavitt C.M. Hiding in Plain Sight: Unmasking the Diffuse Spectral Signatures of the Protonated N-Terminus in Isolated Dipeptides Cooled in a Cryogenic Ion Trap / C.M. Leavitt, A.F. DeBlase, C.J. Johnson, M. van Stipdonk, A.B. McCoy, M.A. Johnson // J. Phys. Chem. Lett. – 2013. – V.4. – N. 20. – P. 3450–3457.
90. Lee C. Development of Colle–Salvetty correlation–energy formula into a functional of electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // Phys. Rev. B. – 1988. – V. 37. – N. 2. – P. 785–789.
91. Leung K. Ab initio molecular dynamics study of glycine intramolecular proton

- transfer in water / K. Leung, S.B. Rempe // *J. Chem. Phys.* – 2005. – V.122. – P. 184506–184518.
92. Levina E. O. Spectral features of contact ion pairs. the combined atr-ir and theoretical study of guanidinium acetate / E. O. Levina, B.V. Lokshin, B. D. Mai, M.V. Vener // *Chem. Phys. Lett.* – 2016. – V. 659. – P. 117-120.
93. Li X. Peptides of aminoxy acids as foldamers / X. Li, D. Yang // *Chem. Commun.* – 2006. – V. 7. – I. 32. – P. 3367–3379.
94. Liang T. Molecular dynamics simulations of peptide carboxylate hydration / T. Liang, T. R. Walsh // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2006. – V. 8. – P. 4410–4419.
95. Lotze S. Structure and dynamics of a salt-bridge model system in water and DMSO / S. Lotze, H.J. Bakke // *J. Chem. Phys.* – 2015. – V. 142 – P. 212436 (1–9).
96. Manciu L. Attenuated Total Reflection IR Spectroscopy as a Tool to Investigate the Structure, Orientation and Tertiary Structure Changes in Peptides and Membrane Proteins / L. Manciu, F. Buyse, E. Goormaghtigh, J. M. Ruyschaert, 2000 // *Biopolymers (Peptide Science)*. – 2000. – V. 55. – P. 373–380.
97. McLain S.E. The structure and hydration of L-proline in aqueous solutions / S.E. McLain, A.K. Soper, A.E. Terry, A. Watts // *J. Phys. Chem.* – 2007. – V. 111. – N.17. – P. 4568–4580.
98. McQuarrie D.A. *Statistical mechanics* / D.A. McQuarrie. – NY.: Harper&Row, 1976. – 631 p.
99. Merrick J.P. An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors / J.P. Merrick [et al.]. // *J. Phys. Chem. A*. – 2007. – V. 111. – P. 11683–11700.
100. Miehlich B. Results obtained with the correlation energy density functional / B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss // *Chem. Phys Lett.* – 1989. – V.157. – N.3. – P. 200–206.
101. Miertus S. Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of ab Initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects / S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi // *Chem. Phys.* – 1981. – N. 55. – P. 117–129.
102. Mirabella F.M. *Internal reflection spectroscopy: Theory and applications* / F.M. Mirabella, Jr. Practical. – Marcel Dekker, Inc., 1993. – P.17-52.

103. Mitchell J.B.O. towards an understanding of the arginine aspartate interaction / J.B.O. Mitchell, J.M. Thornton, J. Singh, S.L. Price // *J. Mol. Biol.* – 1992. – V. 226. – N. 1. – P. 251– 262.
104. Monkhorsh H.J. Calculation of properties with the coupled-cluster method / H.J. Monkhorsh // *Intern. J. Quant. Chem. Symp.* – 1977. – V. 11. – P. 421 – 432.
105. Moreno J.R.A. Conformational preference of short aromatic amino acids from the FT-IR, FT-Raman and Far-IR spectroscopies, and quantum chemical calculations: l-phenylalanine and l-tyrosine / J.R.A., Moreno, M.M.Q. Moreno, F.P. Urena, J. L. G. Juan // *Asymmetry.* – 2012. – V. 23. – P.1084–1092.
106. Mukherjee A. Synthion identification in co-crystals and polymorphs with IR spectroscopy. Primary amides as a case study / A. Mukherjee, S. Tothadi, S. Chakraborty, S. Ganguly, G.R. Desiraju // *CrystEngComm.* – 2013. – V.15. – N. 23. – P. 4640–4654.
107. Nagy P. I. Theoretical studies of salt-bridge formation by amino acid side chains in low and medium polarity environments / P. I. Nagy, P. W. Erhardt // *J. Phys. Chem. B.* – 2010. – V. 114. – P. 16436 –16442.
108. Nayek A. Salt-bridge energetics in halophilic proteins / A. Nayek, P.S.S. Gupta, S. Banerjee [et al.] // *PLoS one* – 2014. – V. 9. – P. e93862.
109. Needham T.E. Solubility of amino acids in pure solvent systems / T.E. Needham, A.N. Paruta, R.J. Gerraughty // *J. Pharm. Sci.* – 1971. –V.60, N. 4. –P. 565–567.
110. Niskanen J. Hybrid density functional–molecular mechanics calculations for core-electron binding energies of glycine in water solution / J. Niskanen, N.A. Murugan, Z. Rinkevicius, O. Vahtras, S. Monti, V. Carravetta, H. Agren // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2013. – V. 15. – P. 244–254.
111. NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>).
112. Novak A. Hydrogen bonding in solids correlation of spectroscopic and crystallographic data / A. Novak // *Struct. Bonding.* – 1974. V.18. –P. 177–216.
113. Pandey P. Influence of Polarization on Carbohydrate Hydration: A Comparative Study Using Additive and Polarizable Force Fields / P. Pandey, S.S. Mallajosyula // *J. Phys. Chem. B* – 2016. – V. 120 – P. 6621-6633.

114. Panuszko A. Hydration of amino acids: FTIR spectra and molecular dynamics studies / A. Panuszko, B. Adamczak, J. Czub, E. Gojło // J. Stangret, *Amino Acids*. – 2015. – V. 47. – P. 2265–2278.
115. Panuszko A. Fourier transform infrared spectroscopic and theoretical study of water interactions with glycine and its N-methylated derivatives / A. Panuszko, M. Smiechowski, J. Stangret // *J. Chem. Phys.* – 2010. – V. 134. – P. 115104 (1–9).
116. Perdew J.P. *Electronic Structure of Solids* / J.P. Perdew, P. Ziesche, H. Eschrig. – Berlin: Akademie, 1991. – P. 11.
117. Perdew J.P. Generalized Gradient Approximation Made Simple / J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof // *Phys. Rev. Lett.* – 1996. – V. 77. – P. 3865–3868.
118. Praprotnik M. Temperature dependence of water vibrational spectrum: a molecular dynamics simulation study / M. Praprotnik, D. Janezic, J. Mavri // *J. Phys. Chem. A*. – 2004. – V. 108. – N. 50. – P. 11056–11062.
119. Rai A.K. Effects of microsolvation and aqueous solvation on the tautomers of histidine: a computational study on energy, structure and IR spectrum / A.K. Rai, W. Fei, Z. Lu, Z. Lin // *Theor. Chem. Acc.* – 2009. – V. 124. – P. 37–47.
120. Ramaekers J. Neutral and zwitterionic glycine H<sub>2</sub>O complexes: A theoretical and matrix-isolation Fourier transform infrared study / J. Ramaekers, J. Pajak, B. Lambie, G. Maes // *J. Chem. Phys.* – 2004. – V. 120. – P. 4182–4193.
121. Rodziewicz P. Ab Initio Molecular Dynamics Free-Energy Study of Microhydration Effects on the Neutral–Zwitterion Equilibrium of Phenylalanine / P. Rodziewicz, N.L. Doltsinis // *Chem. Phys. Chem.* – 2007. – V. 8. – P. 1959–1968.
122. Rozanska X. Modeling ion-ion interaction in proteins: A molecular dynamics free energy calculation of the guanidinium-acetate association / X. Rozanska, C. Chipot // *J. Chem. Phys.* – 2000. – V. 112. – P. 9691–9694.
123. Scholtz J.M. The energetics of ion-pair and hydrogen-bonding interactions in a helical peptide / J.M. Scholtz, H. Qian, V.H. Robbins, R.L. Baldwin // *Biochemistry*. – 1993. – V. 32. – P. 9668–9676.

124. Scott H. Carbon-Oxygen Hydrogen Bonding in Biological Structure and Function / H. Scott, C. Raymond Trievel // *J Biol Chem.* – 2012. – V. 287. – N. 50. – P. 41576–41582.
125. Shoujun X. Zwitterion formation in hydrated amino acid, dipole bound anions: How many water molecules are required / X. Shoujun, J. Michael Nilles, K. H. Bowen // *J. Chem. Phys.* – 2003. – V.119. – P. 10696–10701.
126. Singh J. The geometries of interacting arginine-carboxyls in proteins / J. Singh, J.M. Thornton, M. Snarey, S.F. Campbell // *FEBS Lett.* – 1987. – P. 224–161.
127. Springs B. Equilibrium constants for association of guanidinium and ammonium ions with oxyanions: The effect of changing basicity of the oxyanion / B. Springs, P. Haake // *Bioorg. Chem.*–1977. – V.6. –P. 181 –190.
128. Staoverov V.N. Tests of a ladder of density functionals for bulk solids and surfaces / V.N. Staoverov, G.E. Scuseria, J. Tao, J.P. Perdew // *Phys. Rev. B.* – 2004. – V. 69. – P. 075102 (1–10).
129. Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State / T. Steiner // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – P. 48–76.
130. Sokolov N.D. Tentative study of the strong hydrogen bond dynamics. II. Vibrational frequency considerations / N.D. Sokolov, M.V. Vener, V.A. Savelev // *J. Mol. Struct.* – 1990. – V. 222.–P. 365– 386.
131. Sterpone F. Water Hydrogen-Bond Dynamics around Amino Acids: The Key Role of Hydrophilic Hydrogen-Bond Acceptor Groups / F. Sterpone, G. Stirnemann, J.T. Hynes, D. Laage // *J. Phys. Chem. B.* – 2010. – V. 114. – P. 2083–2089.
132. Sun J. Glycine in aqueous solution: solvation shells, interfacial water, and vibrational spectroscopy from ab initio molecular dynamics / J. Sun, D. Bousquet, H. Forbert, D. Marx // *J. Chem. Phys.* – 2010. – V. 133. – P. 114508–114518.
133. Sun J. Understanding THz Spectra of Aqueous Solutions: Glycine in Light and Heavy Water / J. Sun, G. Niehues, H. Forbert, D. Decka, G. Schwaab, D. Marx, M. Havenith // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V.136. – P. 5031–5038.
134. Swope W.C. A computer–simulation method for the calculation of equilibrium–constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small



- water clusters / W.C. Swope, H.C. Anderson, P.H. Berens, K.R. Wilson // *Journal of Chemical Physics*. – 1982. – V. 76. – P. 637–649.
135. Takis P.G.A “hidden” role of amino and imino groups is unveiled during the micro-solvation study of three biomolecule groups in water / P.G. Takis, V.S. Melissas, A.N. Troganis // *New. J. Chem.* – 2012. – V.36. – N. 9. – P. 1866–1878.
136. Tao J. Climbing the density functional ladder: nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids / J. Tao, J.P. Perdew, V.N. Staroverov, G.E. Scuseria // *Phys. Rev. Lett.* – 2003. – V. 91. – P. 146401 (1–4).
137. Timasheff S.N. Protein-solvent interactions and protein conformation / S.N. Timasheff. – *Acc Chem Res.* – 1970. – V.3. – P. 62–68.
138. Tomasi J. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models / J. Tomasi, B. Menucci, R. Cammi // *Chem. Rev.* – 2005. – V.105. – P. 2999–3093.
139. Troitzsch R.Z. Structure of Aqueous Proline via Parallel Tempering Molecular Dynamics and Neutron Diffraction / R.Z. Troitzsch, G.J. Martyna, S.E. McLain, A. K. Soper, J. Crain // *J. Phys. Chem. B.* – 2007. – V.111. – P. 8210–8222.
140. Troitzsch R.Z. A Simplified Model of Local Structure in Aqueous Proline Amino Acid Revealed by First-Principles Molecular Dynamics Simulations / R.Z. Troitzsch, P.R. Tulip, J. Crain, G.J. Martyna // *Biophys. J.* – 2008. – V. 95. – P.5014–5020.
141. Vaden T.D. Vibrational Spectroscopy and Conformational Structure of Protonated Polyalanine Peptides Isolated in the Gas Phase / T.D. Vaden, T.S.J.A. de Boer, J.P. Simons, L.C. Snoek, S. Suhai, B. Paizs // *J. Phys. Chem. A.* – 2008. – V.112. – 20. – P. 4608–4616.
142. Van Gunsteren W.F. A leap-frog algorithm for stochastic dynamics / W.F. van Gunsteren, H.J.C. Berendsen // *Molecular Simulation.* – 1988. – V.1. – P.173–185.
143. Vener M.V. Hierarchy of the non-covalent interactions in the alanine-based secondary structures. DFT study of the frequency shifts and electron-density features / M.V. Vener, A.N. Egorova, D.P. Fomin, V.G. Tsirelson // *Journal of Physical Organic Chemistry.* – 2009. – V. 22. – P. 177–185.

144. Vener M. V. The structure and IR signatures of the arginine–glutamate salt bridge. Insights from the classical MD simulations / M.V. Vener, A.V. Odinokov, C. Wehmeyer, D. Sebastiani // *J. Chem. Phys.* – 2015. – V. 142. – P. 215106 (1–9).
145. Vener M.V. The structure and vibrational spectra of proton hydrates:  $\text{H}_5\text{O}_2^+$  as a simplest stable ion / M.V. Vener, N.B. Librovich // *Int. Rev. Phys. Chem.* – 2009. – V.28. – N. 3. –P. 407–434.
146. Vosko S.H. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis / S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair // *Canadian Journal of Physics.* – 1980. – V. 58. – N. 8. – P. 1200– 1211.
147. Waldburger C.D. Are buried salt bridges important for protein stability and conformational specificity? / C.D. Waldburger, J.F. Schildbach, R.T. Sauer // *Nat. Struct. Biol.* – 1995. – V. 2. – P. 122–128.
148. Wang W. The 1:1 glycine-water complex: some theoretical observations / W. Wang // *J. Mol. Struct. (Theochem).* – 2002. –V.618. – P. 235–244.
149. Wang W. Some theoretical observations on the 1:1 glycine – zwitterion water complex / W. Wang, W. Zheng, X. Pu, N.B. Wong, A. Tian // *J. Mol. Struct. (Theochem).* – 2003. –V.626. – P.127–132.
150. Watson J.D. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid / J.D. Watson, F.H.C. Crick // *Nature.* – 1953. – V. 171. – I. 4356. – P. 737 –738.
151. Watson J.D. *Molecular Biology of the Gene*, 5th edn / J.D. Watson [et al.]. – Benjamin Cummings, 2004.
152. Wimeley W.C. Direct measurement of salt-bridge solvation energies using a peptide model system: implications for protein stability / W.C. Wimeley, K. Gawrisch, T.P. Creamer, S.H. White // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1996. – V. 93. – P. 2985–2990.
153. Wolpert M. Infrared spectra and molar absorption coefficients of the 20 alpha amino acids in aqueous solutions in the spectral range from 1800 to 500  $\text{cm}^{-1}$  / M. Wolpert, P. Hellwig // *Spectrochim. Acta A.* – 2006. – V. 64. – P. 987–1001.

154. Yu Z. First-Shell Solvation of Ion Pairs: Correction of Systematic Errors in Implicit Solvent Models / Z. Yu, M.P. Jacobson, J. Jasovitz, C.S. Rapp, R.A. Friesner // J.Phys. Chem. – 2004. –V. 108. – 6643–6654.