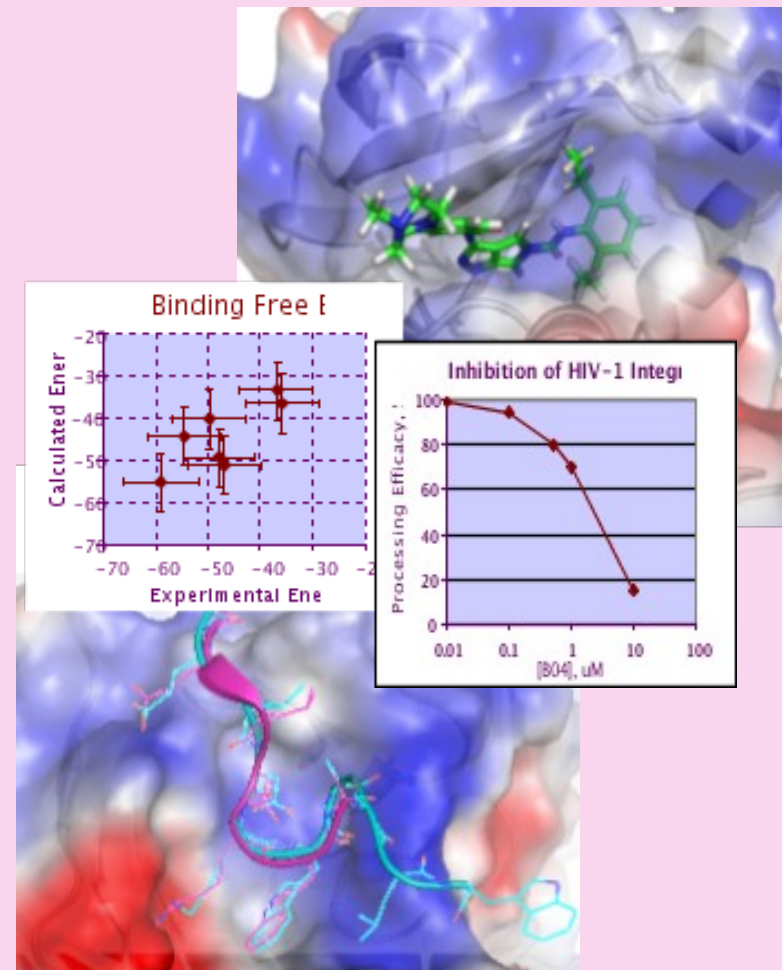


# Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном окружении



# Компания Quantum Pharmaceuticals

- Поиск молекул-лекарственных кандидатов
- Small molecules. ADME/TOX
- Small-molecules. Mechanism of action. Selectivity.
- Разработка антител de novo: оптимизация и гуманизация.
- Протеомика.

## Контакты:

Tel. +7(495)156 1561

Fax.+7(495) 150 8332

[office@q-pharm.com](mailto:office@q-pharm.com)

[www.q-pharm.com](http://www.q-pharm.com)

[www.q-lead.com](http://www.q-lead.com)

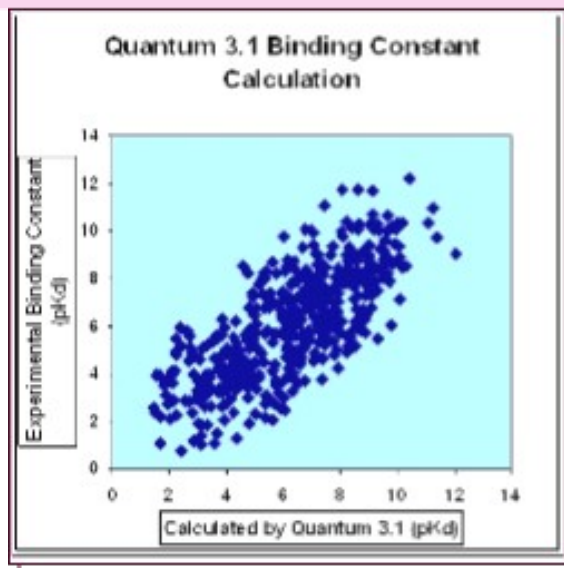
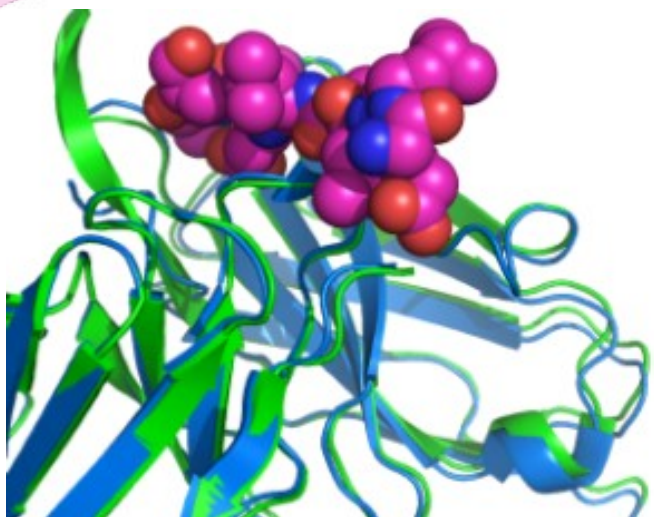
Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении

# Компания Quantum Pharmaceuticals

- Разработка одного лекарства занимает до 10 лет и требует до 1Млрд долларов
- Требования по токсичности и эффективности лекарств в развитых странах катастрофически снижают вероятность одобрения препаратов
- С ростом расходов на исследования растет цена ошибки
- **НУЖНЫ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОИСКА**

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении**

# Вычислительные технологии компании Quantum

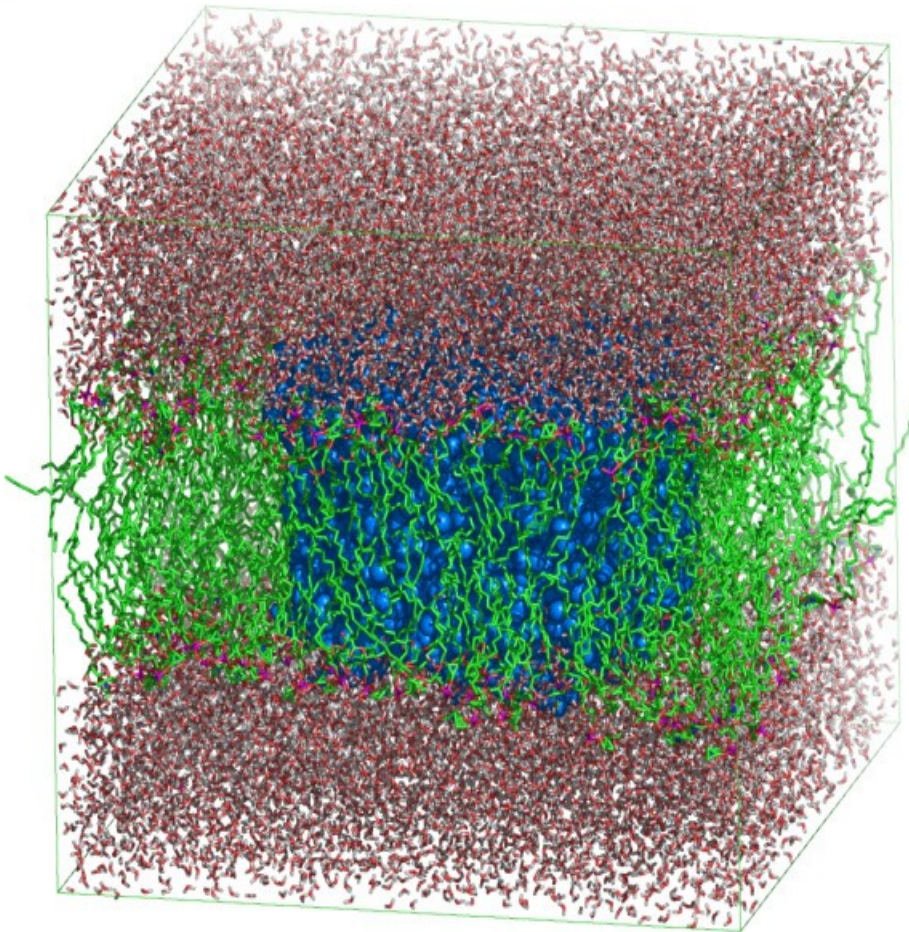


Quantum Pharmaceuticals использует методы статистической и квантовой физики для решения задач, связанных с поиском перспективных лекарственных препаратов.

В основе наших подходов лежат оригинальные, быстрые и точные методы расчета взаимодействий биомолекул.

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнотдействующие взаимодействия наночастиц в водном окружении**

# Взаимодействие биомолекул



Биомолекулы взаимодействуют  
в воде.

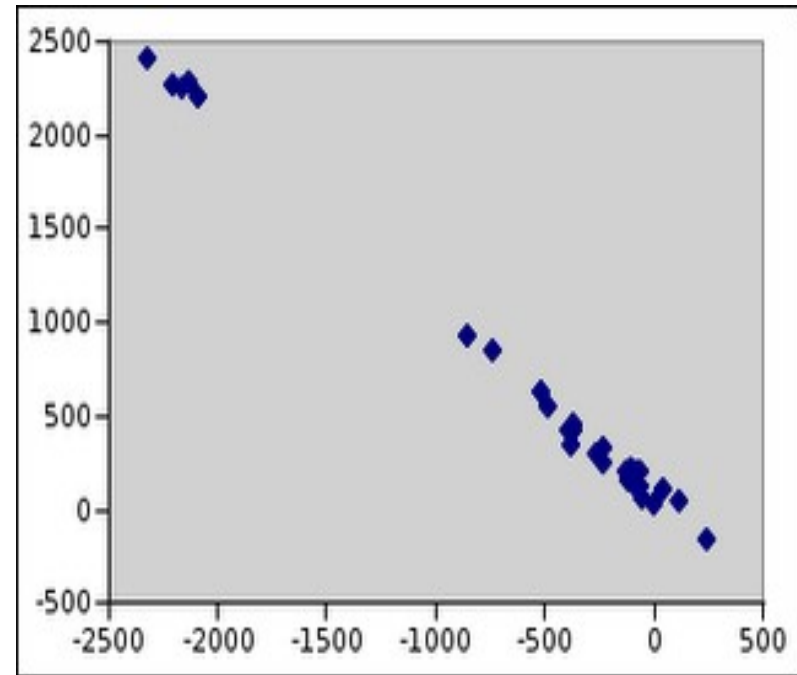
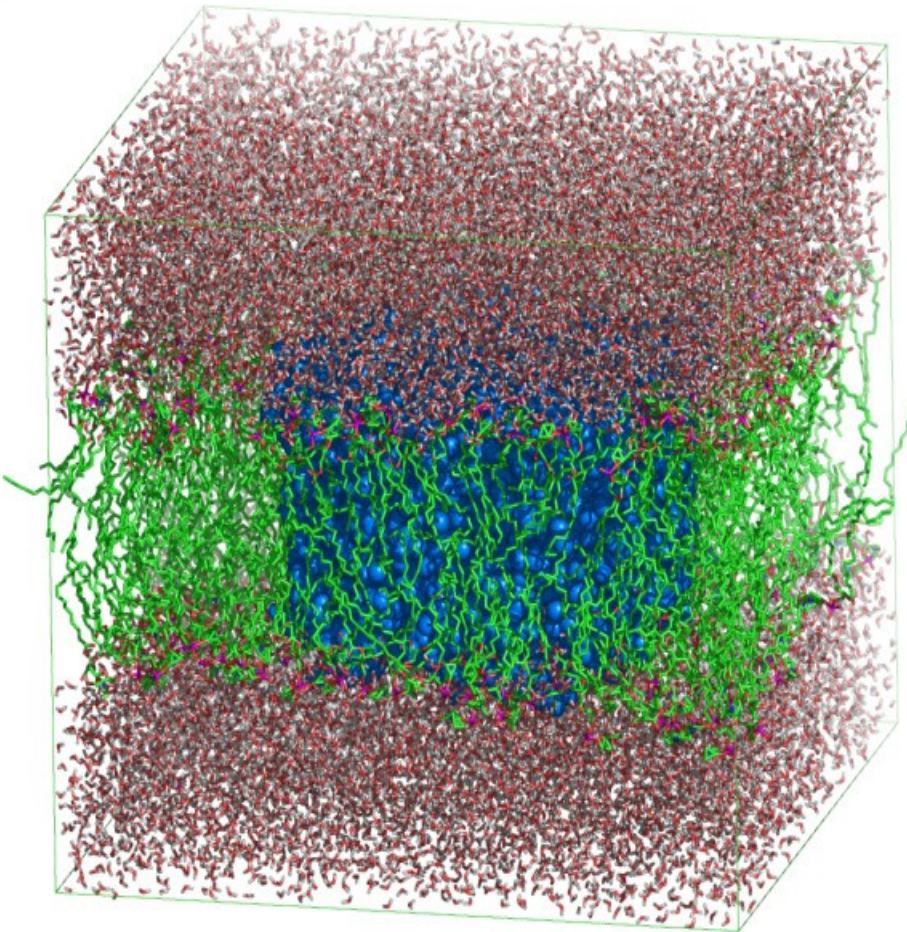
Характерный размер протеинов  
10-50...А

Протеин состоит из 1000ч  
атомов, окруженных 1000ми  
молекул воды

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении**



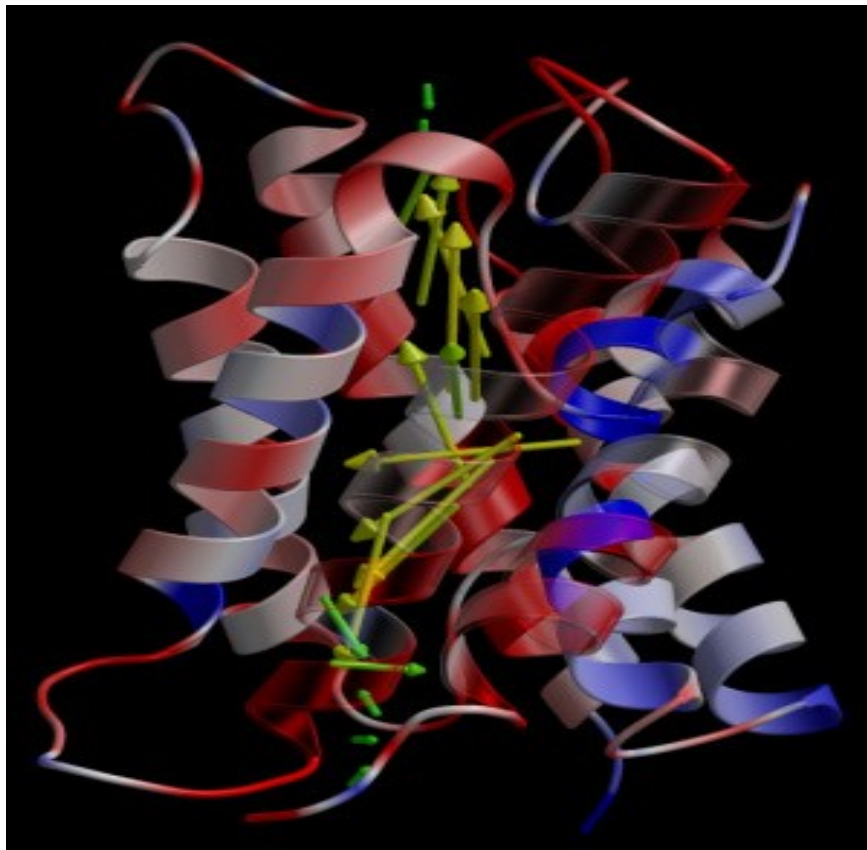
# Взаимодействие биомолекул



В первом приближении вода это диэлектрик, который существенно ослабляет электростатические взаимодействия

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнodelствующие взаимодействия наночастиц в водном окружении**

# Взаимодействие биомолекул



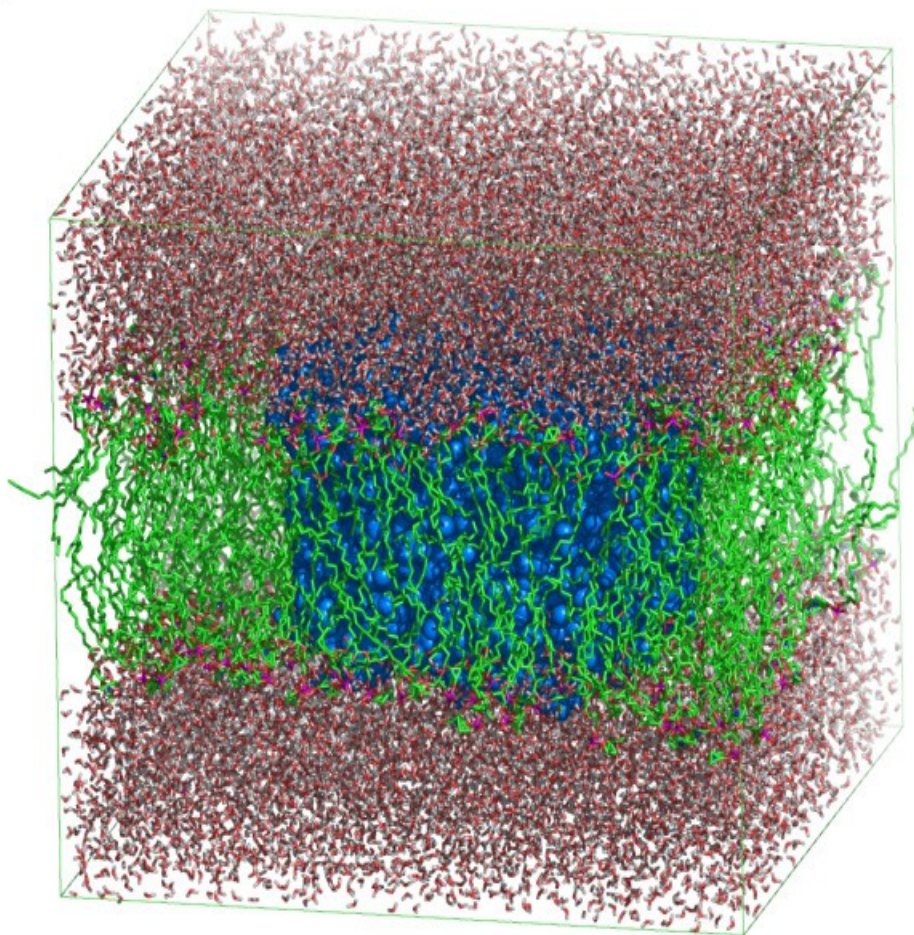
Вода – это “умный диэлектрик” со сложной внутренней структурой.

“Соревнование” между дальнедействующими дипольными силами и короткодействующими межмолекулярными взаимодействиями ведет к бесчисленным вариантам упорядочивания на масштабах 1-100нм

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнедействующие взаимодействия наночастиц в водном окружении**



# Расчет взаимодействий в воде



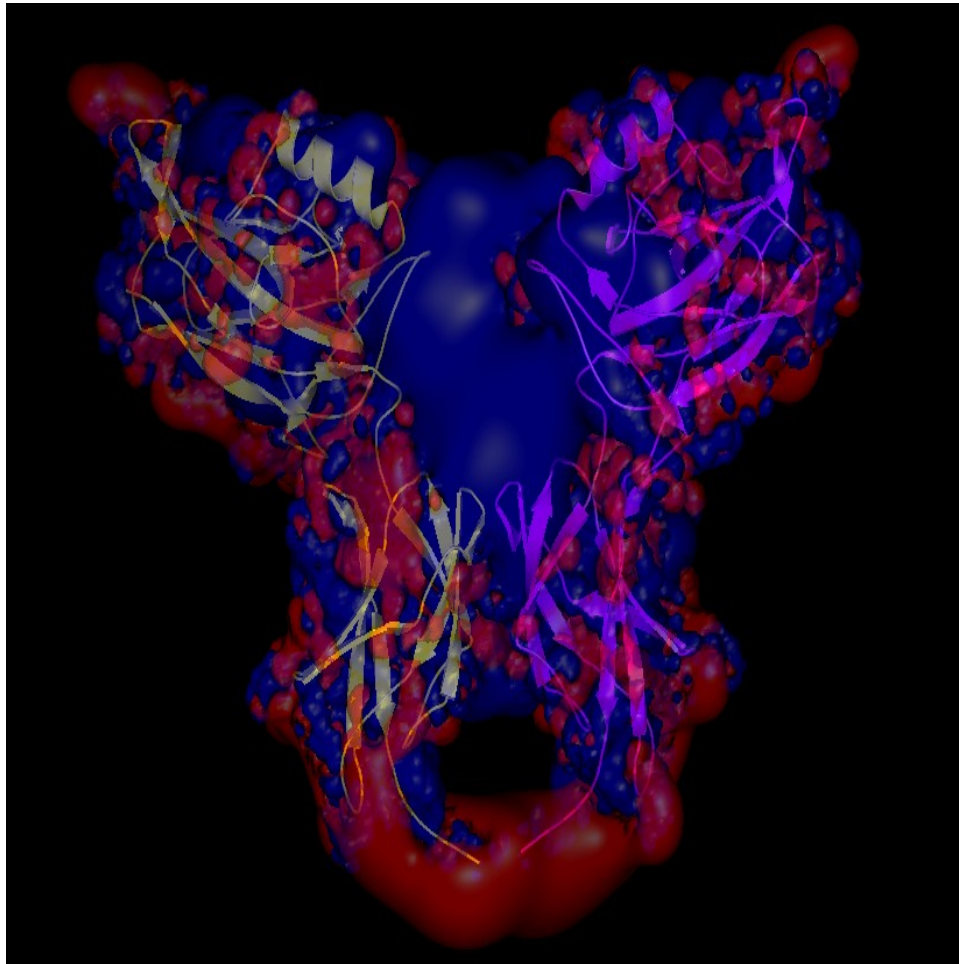
Молекулярная динамика с  
явной водой:

- численное решение уравнений движения биомолекул и окружающих молекул воды
- (чаще всего) упрощенная модель межмолекулярных взаимодействий
- расчет термодинамических свойств усреднением по траектории

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении**



# Расчет взаимодействий в воде



Непрерывные модели воды (т.н. Неявная вода):

- замена водного окружения на разного рода модели сплошной среды (например диэлектрик с большой диэлектрической проницаемостью)
- (чаще всего) упрощенная модель межмолекулярных взаимодействий для биомолекул
- расчет термодинамических свойств усреднением по траектории

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнodelствующие взаимодействия наночастиц в водном окружении**

# Проблемы расчета:

Молекулярная динамика:

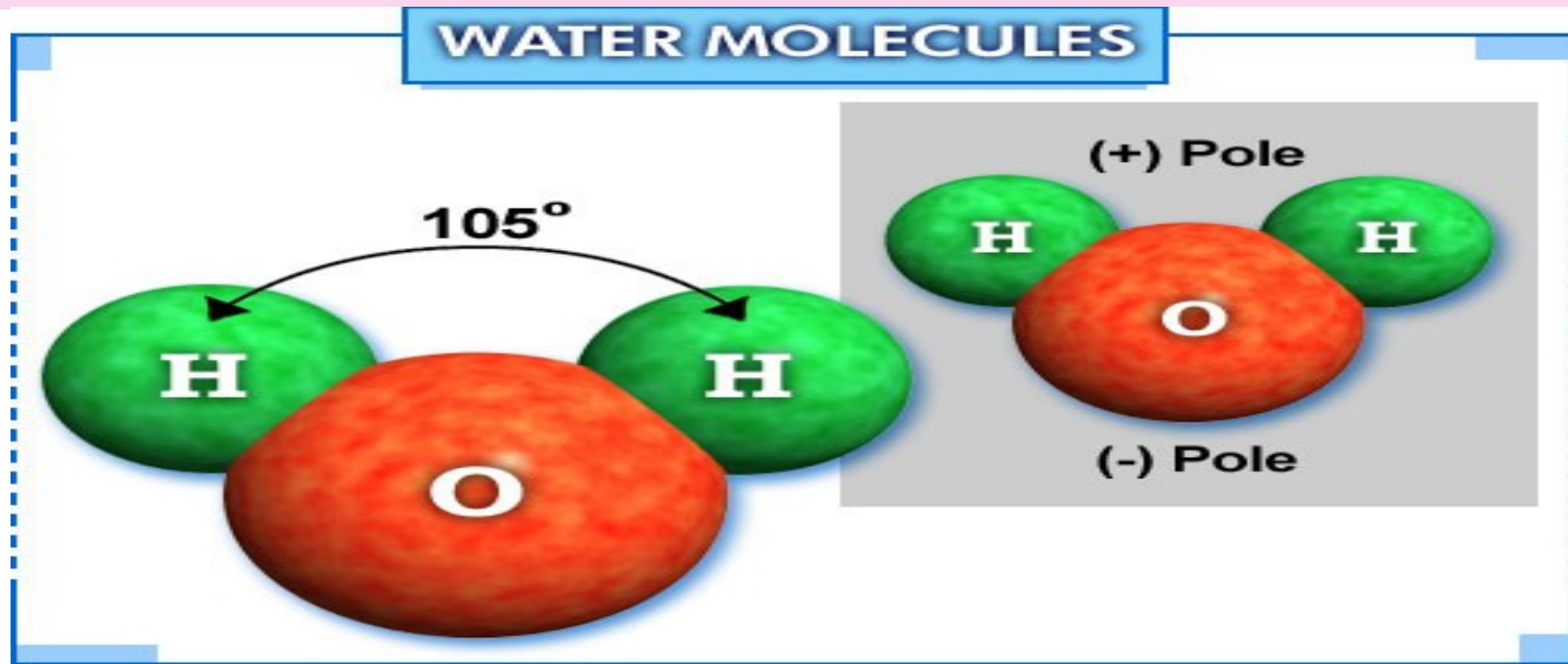
- вычислительная затратность расчетов
- большие времена релаксации, разного рода метастабильные состояния в воде

Неявная вода как однородный диэлектрик:

- модель сплошной среды адекватна только в макроскопическом пределе
- отсутствие ориентационных степеней свободы
- СКОРОСТЬ РАСЧЕТОВ!

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении**

# Хорошая непрерывная модель воды?

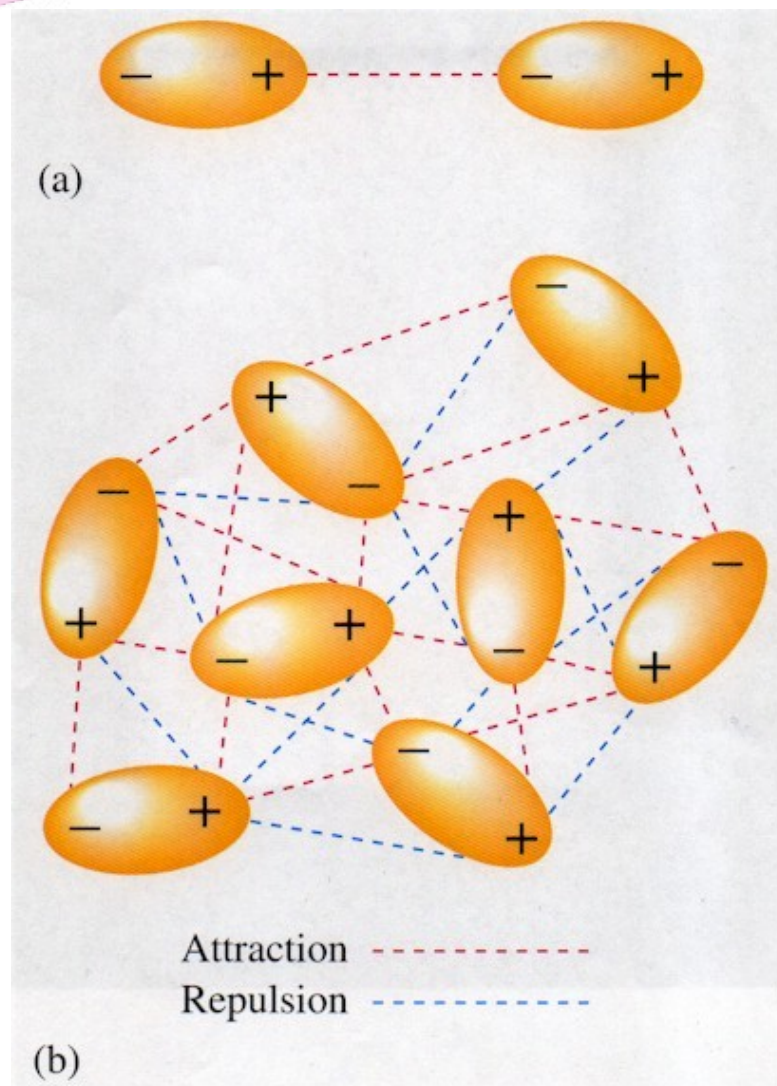


- большой дипольный момент молекулы
- высокая плотность, малая сжимаемость

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении



# Как построить хорошую непрерывную модель воды?

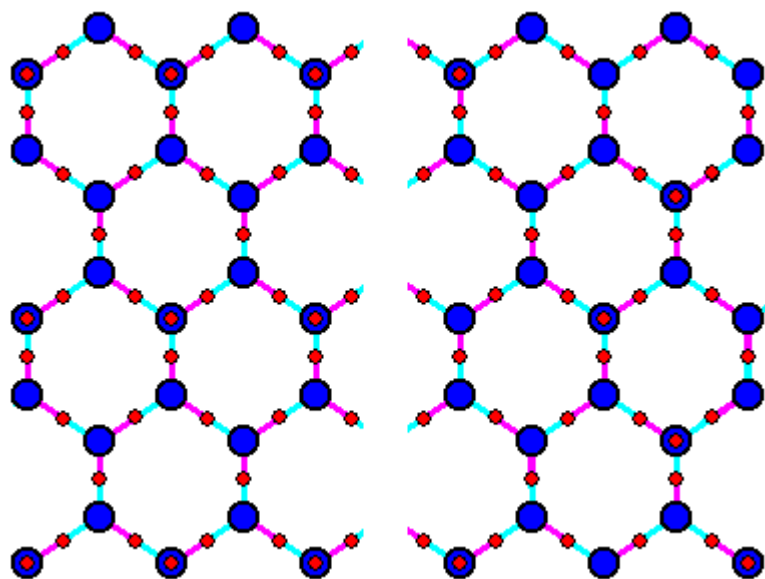


Теорема Ирншоу: отсутствие устойчивого равновесия для точечных зарядов и в отсутствие неэлектромагнитных сил.

В жидкости только с электрическим взаимодействием диполей нет равновесного состояния!

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнodelствующие взаимодействия наночастиц в водном окружении**

# Как построить хорошую непрерывную модель воды?



Упорядочивание  
обеспечивается короткими  
водородными связями

Равновесие жидкости возникает  
из баланса между  
разупорядочиванием от  
дипольных сил и  
упорядочиванием от  
водородных связей!

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении

## Хорошая непрерывная модель воды?

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i,j} u_{ij}. \quad u_{ij} = \frac{f(r_{ij})d_0^2}{\epsilon_\infty} \sum_{\alpha,\beta} (\mathbf{S}_i)_\alpha (\mathbf{S}_j)_\beta [\delta_{\alpha\beta} - 3(\hat{\mathbf{r}}_{ij})_\alpha (\hat{\mathbf{r}}_{ij})_\beta],$$

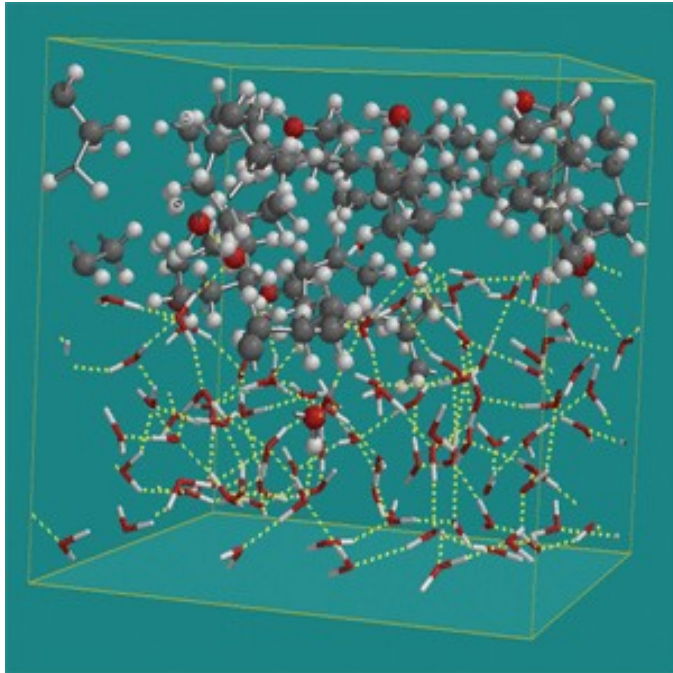
$$f(r_{ij}) = \begin{cases} 1/r_{ij}^3, & r_{ij} > r_0 \\ 0, & r_{ij} \leq r_0 \end{cases}$$

вода это жидкость диполей, взаимодействующих на больших расстояниях электростатически

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнodelствующие взаимодействия наночастиц в водном окружении**



# Хорошая непрерывная модель воды?



$$\mathbf{E}_M(\mathbf{r}_i) = \sum_j \frac{f(r_{ij})}{\epsilon_\infty} (\mathbf{d}_j - 3\hat{\mathbf{r}}_{ij}(\hat{\mathbf{r}}_{ij}, \mathbf{d}_j)) = \mathbf{E}_A + \mathbf{E}_P$$

$$\mathbf{E}_A = \frac{4\pi\mathbf{P}}{3\epsilon_\infty}$$

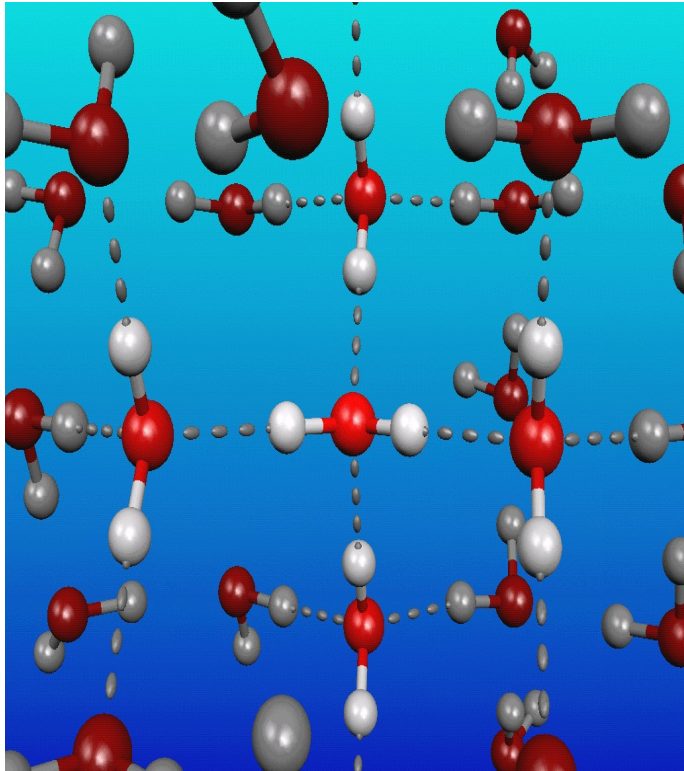
$\mathbf{P}$  –  
макроскопическая  
поляризация  
жидкости

$$\mathbf{E}_P = -\nabla\phi_P$$

$$U = \int dV \left( -\frac{2\pi P_0^2}{3\epsilon_\infty} s^2(\mathbf{r}) + \frac{\epsilon_\infty \mathbf{E}^2_P}{8\pi} \right)$$

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении

# Хорошая непрерывная модель воды?



Ориентационная функция распределения в жидкости с ненулевым ср. дипольным моментом

$$\langle s_z \rangle = \int d\Omega_{\mathbf{s}} f(\theta) s \cos \theta = s$$

$$f(\theta) = (1 + 3s \cos \theta) / 4\pi$$

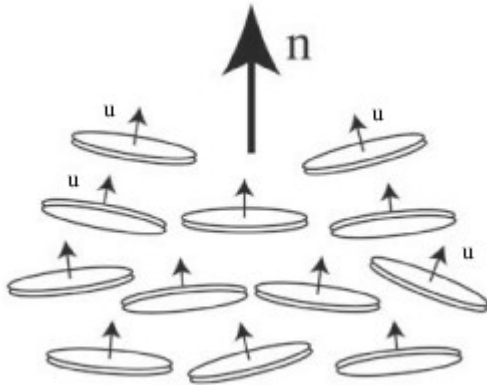
Ориентационная энтропия жидкости:

$$S = -N \int d\Omega_{\mathbf{s}} f \ln f \approx -\frac{3}{2} N s^2 - \frac{1}{15} N s^4$$

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнodelствующие взаимодействия наночастиц в водном окружении

# Уравнение состояния дипольной жидкости

Модельное диполь-дипольное взаимодействие:



$$F_{Hb} = \frac{C}{2} P_0^2 \int dV \sum_{\alpha, \beta} \frac{\partial s_\alpha}{\partial x_\beta} \frac{\partial s_\alpha}{\partial x_\beta}$$

Свободная энергия жидкости  $F(\mathbf{s}) = U - TS$

$$F[\mathbf{s}] = \int dV \left[ \frac{P_0^2}{2} \left( C \sum_{\alpha, \beta} \frac{\partial s_\alpha}{\partial x_\beta} \frac{\partial s_\alpha}{\partial x_\beta} + V(s^2) \right) + \frac{\epsilon_\infty \mathbf{E}^2_P}{8\pi} \right]$$

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении



# Энергия ориентационных степеней свободы

$$F[\mathbf{s}] = \int dV \left[ \frac{P_0^2}{2} \left( C \sum_{\alpha, \beta} \frac{\partial s_\alpha}{\partial x_\beta} \frac{\partial s_\alpha}{\partial x_\beta} + V(s^2) \right) + \frac{\epsilon_\infty \mathbf{E}^2_P}{8\pi} \right]$$

“Уравнение состояния” ориентационных степеней свободы:

$$V(s^2 \ll 1) \approx \frac{A}{2}s^2 + Bs^4$$

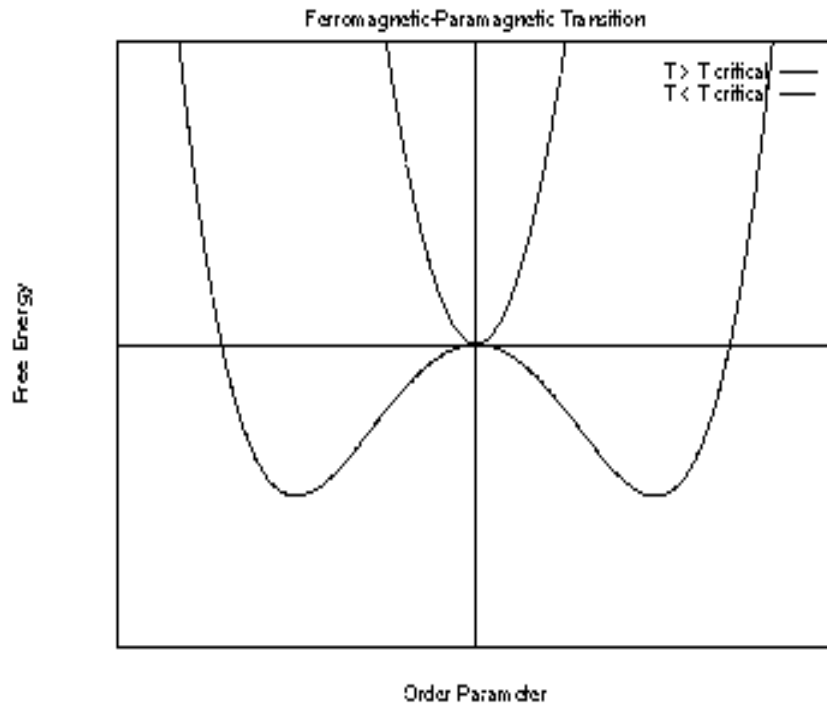
$$A = 4\pi\tau/3\epsilon_\infty, B = 4\pi/135\epsilon_\infty$$

$$\tau = (T - T_c)/T_c > 0$$

$$T_c = \frac{4\pi n_0 d_0^2}{9\epsilon_\infty}$$

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении**

# Фазовые переходы 2го рода



$$V(s^2 \ll 1) \approx \frac{A}{2}s^2 + Bs^4$$

$$A = 4\pi\tau/3\epsilon_{\infty}, B = 4\pi/135\epsilon_{\infty}$$

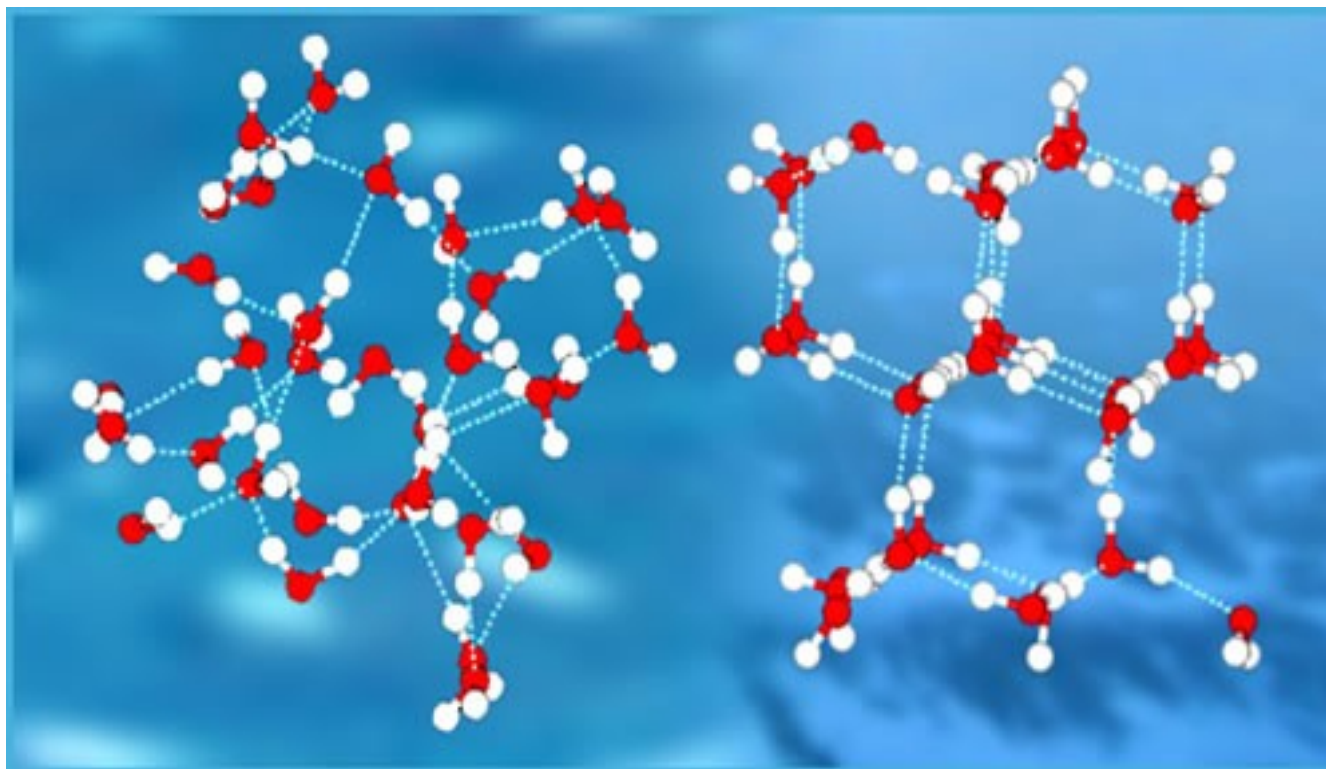
$$\tau = (T - T_c)/T_c > 0$$

$$T_c = \frac{4\pi n_0 d_0^2}{9\epsilon_{\infty}}$$

Параметр порядка: макроскопический дип. Момент  $s$

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении

# Фазовый переход в воде

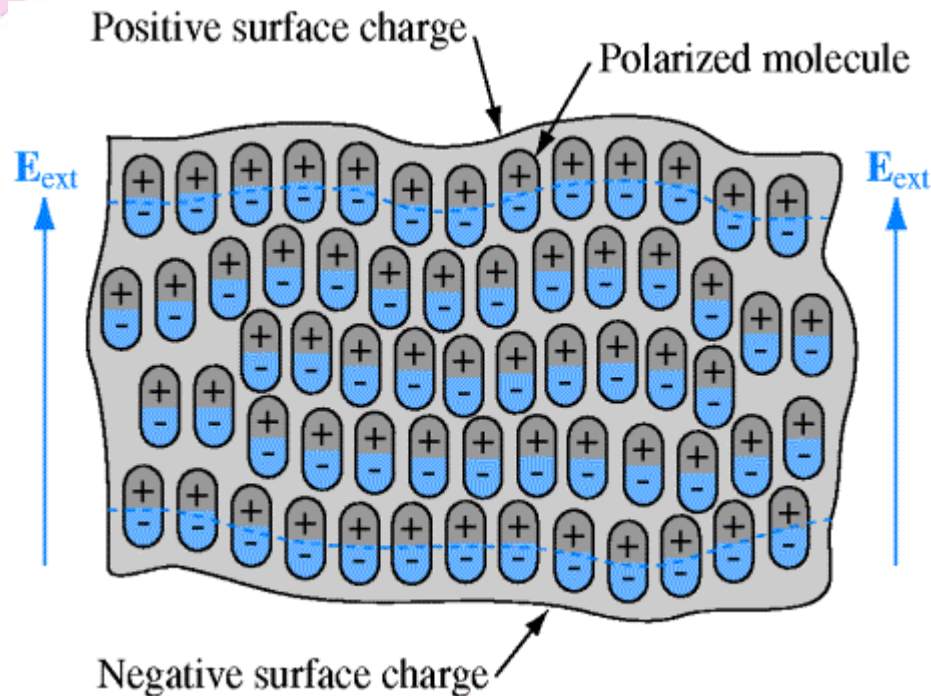


Сегнето-электрическое состояние при низких температурах!

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении



# Диэлектрическая проницаемость (модель)



Жидкость в однородном электрическом поле

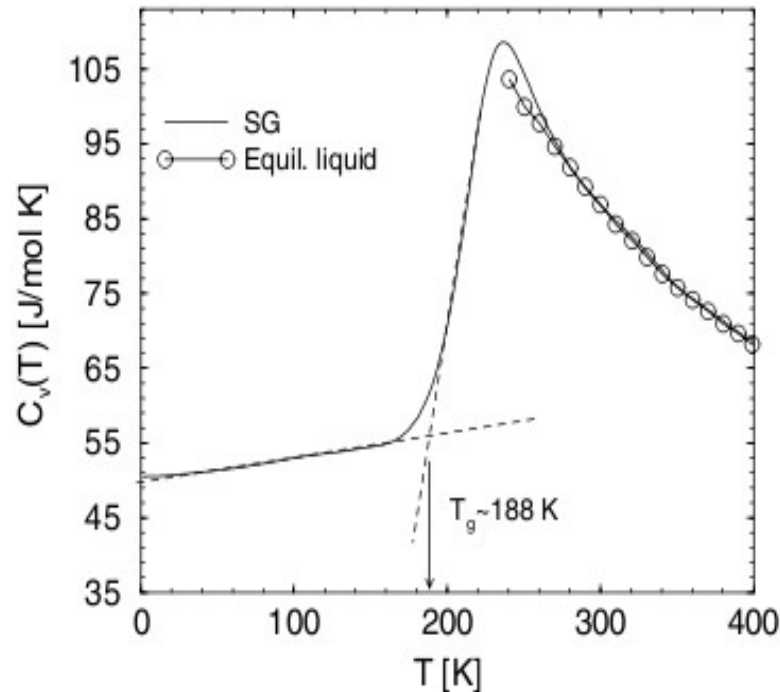
$$2V' (s^2) s = \frac{1}{P_0} E$$

$$\epsilon = \epsilon_{\infty} \left( 1 + \frac{3T_c}{T - T_c} \right)$$

Диэлектрическая проницаемость расходится в точке перехода

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнodelствующие взаимодействия наночастиц в водном окружении

# Диэлектрическая проницаемость (эксперимент)



“Электронная диэлектрическая проницаемость” 4.5-5

Критическая температура:  
210K-246K

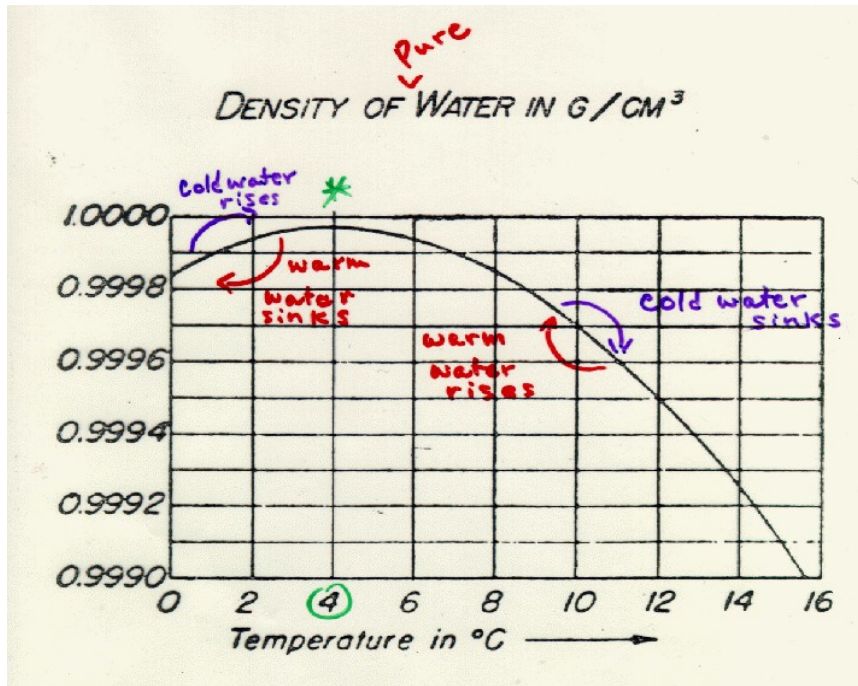
Это близко к температуре  
т.н.  $\lambda$ -перехода

Сингулярность термодинамических функций – признак  
фазового перехода 2го рода

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении

# Аномальное поведение плотности

Линеаризованная свободная энергия для флуктуаций поляризации и плотности:



$$F = \int dV \frac{d_0^2 n^2(\mathbf{r})}{2} \left[ C (\nabla_\alpha s_\beta)^2 + A s^2 + 2B s^4 \right] +$$

$$+ \int dV \frac{\beta_T}{2} (n')^2$$

$$\pi' = -\frac{P_0^2}{n_0 \beta_T} \left[ C (\nabla_\alpha s_\beta)^2 + A s^2 + 2B s^4 \right]$$

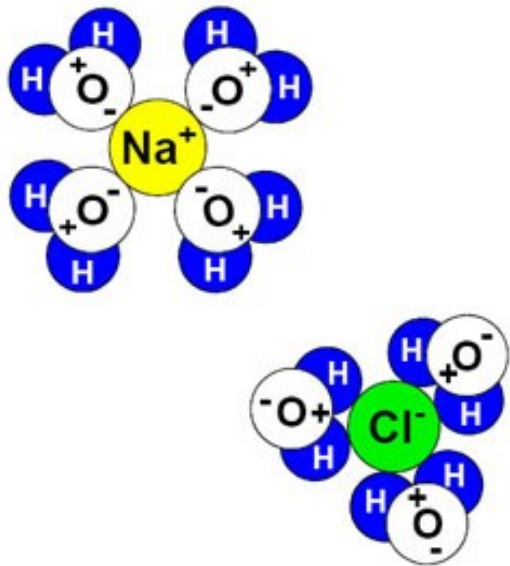
$$\langle n' \rangle = \text{const} + n_0 D \sqrt{\tau},$$

Максимум плотности при 4С может быть результатом взаимодействия поляризации и плотности

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнoдействующие взаимодействия наночастиц в водном окружении

# Электростатический потенциал иона

Figure 10. Charged Water Complexes



$$\varphi(\mathbf{r}) = \frac{q}{\epsilon_{eff}(r) r}$$

$$\frac{1}{\epsilon_{eff}(r)} = \frac{1}{\epsilon} + \left( \frac{1}{\epsilon_{\infty}} - \frac{1}{\epsilon} \right) \exp\left(-\frac{r}{R_D}\right)$$

$$R_D = \sqrt{\frac{C}{A + \frac{4\pi}{\epsilon_{\infty}}}} \quad R_D \approx 0.2 \text{ nm}$$

На масштабах более 20Å электростатика становится  
макроскопической

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении

# Корреляционные функции

$$\langle s_{\alpha}(0) s_{\beta}(\mathbf{r}) \rangle = \delta_{\alpha\beta} \frac{Q}{r} \left[ \frac{2}{3} \exp\left(-\frac{r}{L_T}\right) + \frac{1}{3} \exp\left(-\frac{r}{R_D}\right) \right]$$

$$R_D = \sqrt{\frac{C}{A + \frac{4\pi}{\epsilon_{\infty}}}}, \quad L_T = \sqrt{\frac{C}{A}} = R_D \sqrt{\frac{\epsilon}{\epsilon_{\infty}}}$$

$R_D$  это размер кластера

$L_T$  размер домена (“рыхлое” состояние, 50-100Å)



## Предупреждение:

Несмотря на то, что наша простая модель предсказывает фазовый переход при правильной температуре и дает сингулярное поведение “правильных” физических величин, для полного описания нужна более полная теория

# Иерархия масштабов

$$R_D = \sqrt{\frac{C}{A + \frac{4\pi}{\epsilon_\infty}}}, \quad L_T = \sqrt{\frac{C}{A}} = R_D \sqrt{\frac{\epsilon}{\epsilon_\infty}}$$

На масштабах более 20Å ( $R_D$ , (сильное упорядочивание))  
электростатика становится  
макроскопической, однако корреляции в воде существуют  
вплоть до масштаба  $L_T$ (50-100Å)

# “Длинные взаимодействия” в воде

## 4.3 Salting Out at High Salt Concentration

77

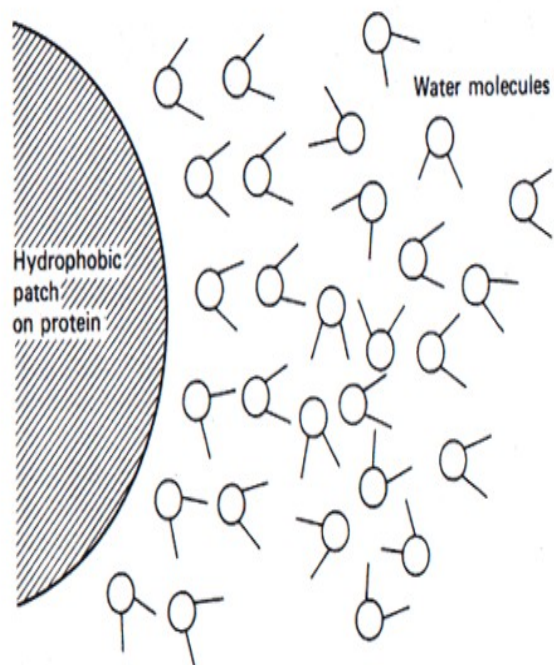
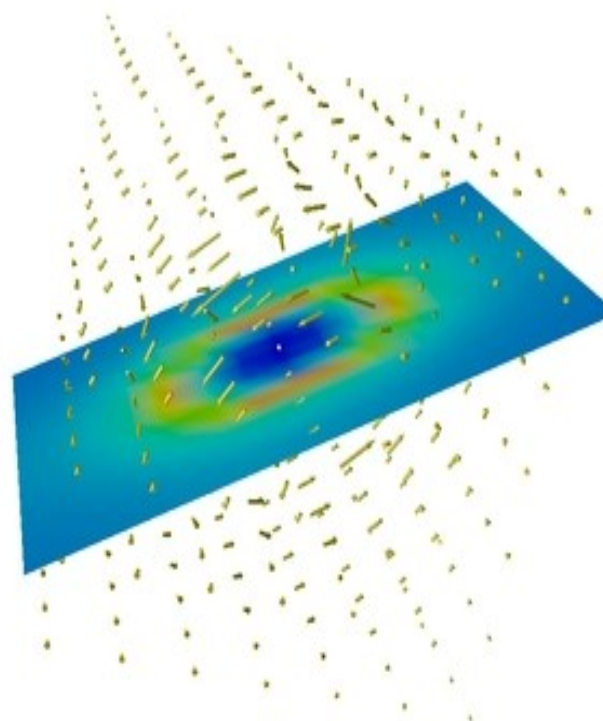


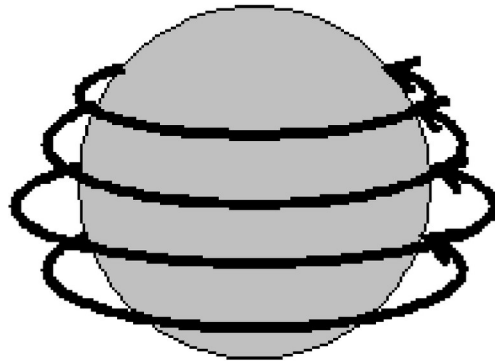
Figure 4.5. Ordering of water molecules around hydrophobic residues on the surface of a protein.



**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении**

# Бессиловые конфигурации

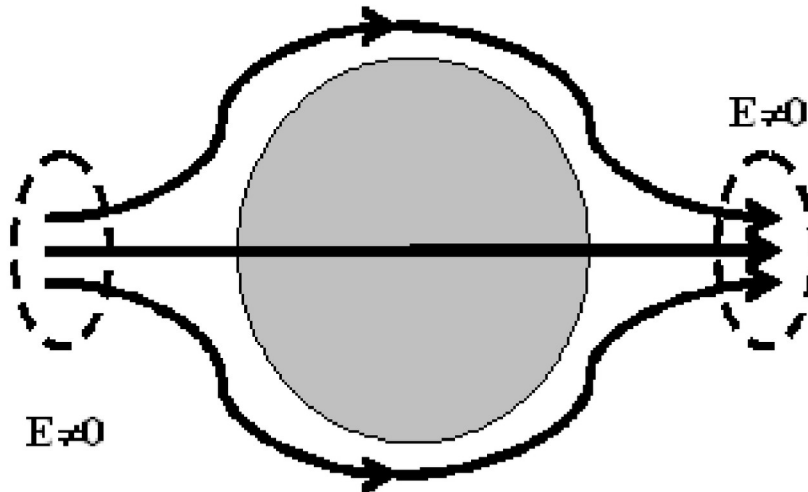
a)



$E=0$

$$\nabla s = 0, \mathbf{E} = 0.$$

b)



$E \neq 0$

$E \neq 0$

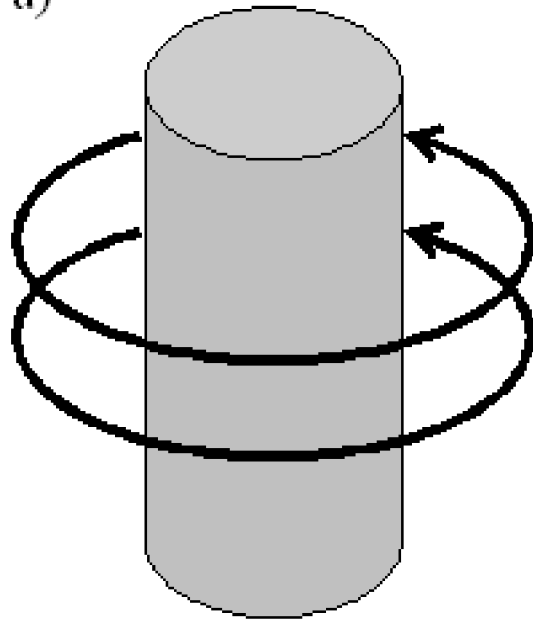
Огромная энергия разрыва водородных связей не позволяет иметь “свободные концы” иначе как на поверхности:

$$F_L(R) \sim \frac{C^2 R_0^2 P_0^2}{AR^3}$$

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном окружении

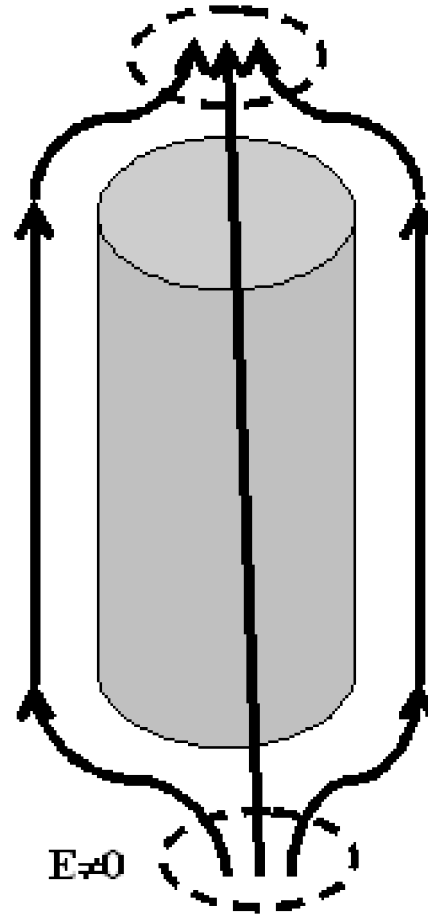
# Бессиловые конфигурации

a)



$$E=0$$

b)



$$E \neq 0$$

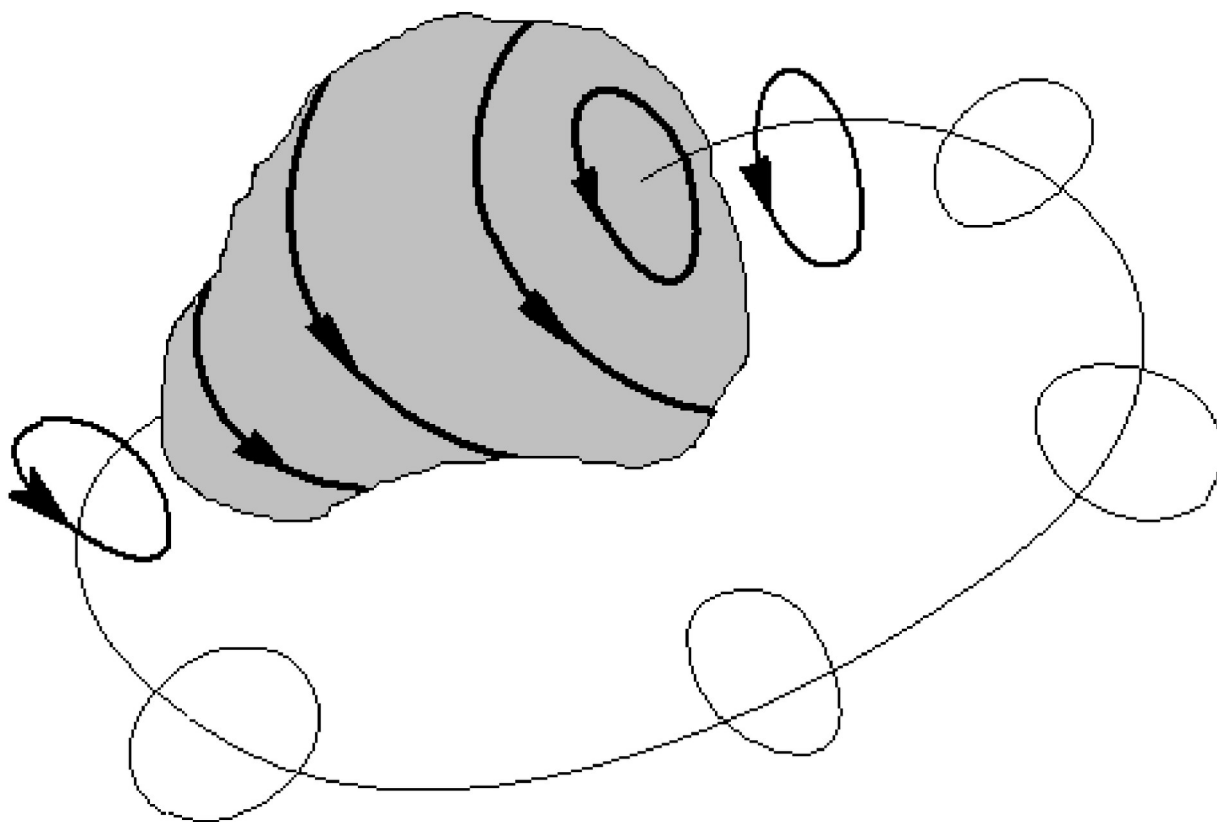
$$E=\log(r/R), r < LT$$

$$E=\text{Exp}(-r/LT), r < LT$$

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении



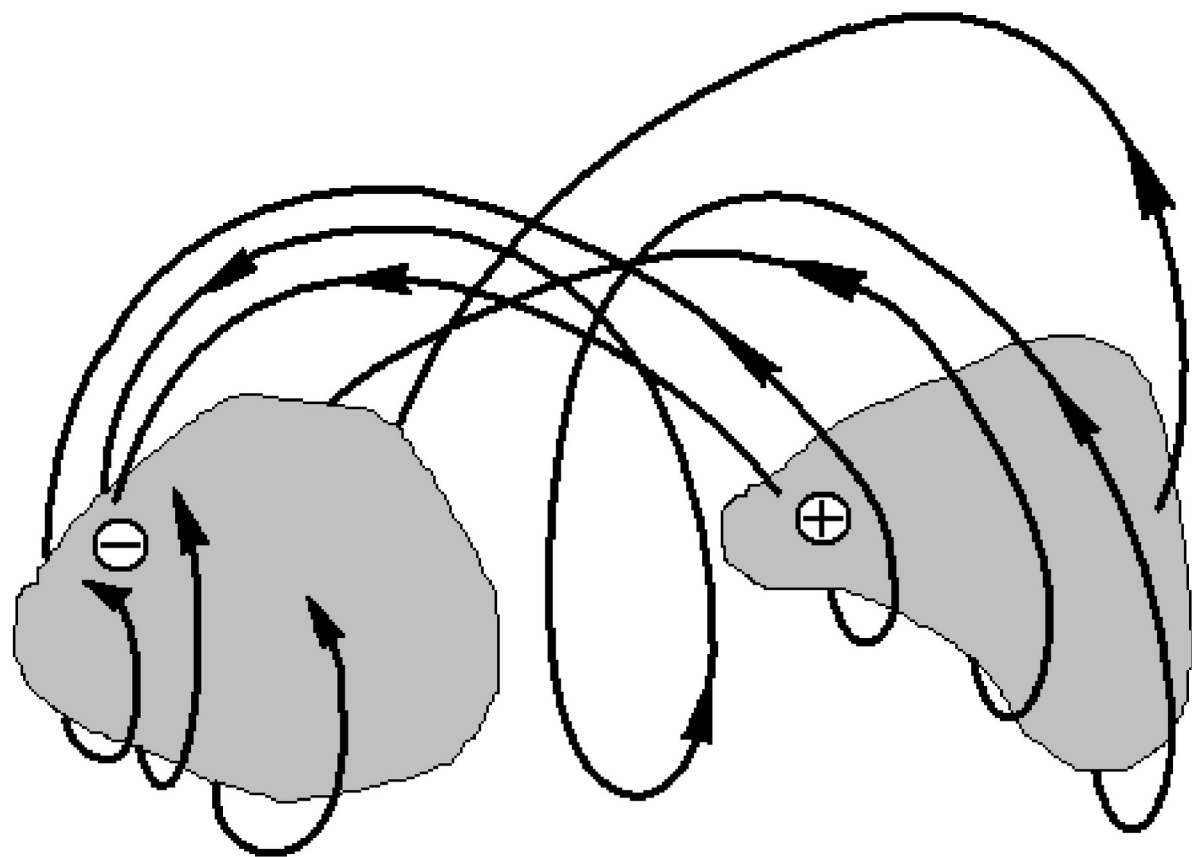
# Бессиловые конфигурации и топологические решения



В сложных  
случаях  
на масштабах в  
10А  
возможно  
образование  
устойчивых  
бессиловых  
конфигураций  
типа  
вихрей

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении

# Топологические взаимодействия?



Вихри оказываются устойчивыми из-за большой энергии разрыва водородных связей и могут приводить к появлению нетривиальных взаимодействий

Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнodelствующиe взаимодействия наночастиц в водном окружении

# Список Гинзбурга v3.0

.....

6. Фазовые переходы второго рода и родственные им. Некоторые примеры таких переходов. Охлаждение (в частности, лазерное) до сверхнизких температур. Бозе-эйнштейновская конденсация в газах.

7. Физика поверхности. Кластеры.

8. Жидкие кристаллы. Сегнетоэлектрики.

.....

# Что дальше?

- Вода на поверхности, топологические взаимодействия, новые типы фазовых переходов на поверхности
- Полная теория включающая непертурбативную связь плотности и поляризации
  - Расчет реалистичных систем (скорость и точность)
    - Топологически-стабильные водные кластеры, их взаимодействие и взаимодействие с живыми системами
- Прочие приложения (этиловый спирт тоже полярная жидкость!)

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и дальнотействующие взаимодействия наночастиц в водном окружении**

# Что почитать?

Блог компании:

<http://drugdiscoverywizzards.blogspot.com>

сайт компании:

<http://www.q-pharm.com>

**Вода как сегнетоэлектрик: Аномальные свойства воды и  
дальнодействующие взаимодействия наночастиц в водном  
окружении**



# Нам нужны физики!

## Quantum Pharmaceuticals technologies:

- Small molecules. Hit identification, hit-to-lead prog.
- Small molecules. ADME/TOX
- Small-molecules. Mechanism of action. Selectivity.
- Antibody de novo design: optimization and humanization.
- Protein Modeling.

## Quantum Science Overview

### **Contact information:**

Tel. +7(495)156 1561

Fax.+7(495) 150 8332

[office@q-pharm.com](mailto:office@q-pharm.com)

[www.q-pharm.com](http://www.q-pharm.com)

[www.q-lead.com](http://www.q-lead.com)