

РОЗРАХУНОК ВІЛЬНОЇ ЕНЕРГІЇ ІОНІЗАЦІЇ ІНДИКАТОРНОГО БАРВНИКА У МІЦЕЛЯРНИХ РОЗЧИНАХ МЕТОДОМ ШВИДКОГО АЛХІМІЧНОГО ПЕРЕТВОРЕННЯ

В. С. Фарафонов

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, хімічний факультет, майдан Свободи, 4, Харків, 61022, Україна

✉ farafonov@karazin.ua

 <https://orcid.org/0000-0003-0785-9582>

Задача обчислення зміни вільної енергії у процесі за допомогою молекулярно-динамічного моделювання має широке практичне застосування, але є нетривіальною. Розроблені методи класифікуються на рівноважні та нерівноважні. Загалом рівноважні методи мають нижчу систематичну похибку, але вимагають більшого часу моделювання. Це сприяє інтересу до нерівноважних методів, зокрема методу швидкого алхімічного перетворення. У даній роботі цей метод застосований до процесу іонізації кислотно-основних індикаторів, зв'язаних міцелами іоногенних поверхнево-активних речовин. Були обчислені значення вільної енергії депротонування типового індикаторного барвника 4-*n*-додецил-2,6-динітрофенолу у воді і двох міцелярних розчинах та порівняні з результатами рівноважного методу. Визначено, що для досліджених систем метод може забезпечити розбіжність у межах 2% за значно меншого сумарного часу моделювання. Оптимальною тривалістю моделювань швидкого перетворення у даному випадку є 20 пс, причому як скорочення, так і подовження моделювань збільшують похибку. Скорочення кількості моделювань також посилює розбіжність із рівноважним методом. Отримані результати показують перспективність методу швидкого перетворення для обчислення зсувів констант дисоціації кислотно-основних індикаторів у міцелярних розчинах та подальшої оцінки поверхневого електростатичного потенціалу міцел.

Ключові слова: вільна енергія, молекулярно-динамічне моделювання, кислотно-основний індикатор, поверхнево-активна речовина, термодинамічне інтегрування.

Вступ

Зміна вільної енергії ΔG є ключовою термодинамічною характеристикою фізико-хімічного процесу. Однією з позитивних сторін методу молекулярно-динамічного (МД) моделювання є можливість обчислення ΔG процесів, у тому числі таких, що перебігають у достатньо складних багатокомпонентних системах. Утім, ця задача є нетривіальною і вимагає використання спеціальних підходів. На відміну від багатьох інших властивостей, для отримання одного значення ΔG як правило потрібні численні МД моделювання. Їх кількість і тривалість залежать від обраного методу та характеру досліджуваного процесу.

Для опису термодинаміки процесів сольватації та електролітичної дисоціації (іонізації) найбільш уживаним підходом є так зване алхімічне перетворення. В ньому між початковим і кінцевим станами системи вводяться проміжні стани, які зазвичай не є спостережуваними на практиці. Потенціали тих взаємодій, що відрізняються між початковим і кінцевим станами системи, записуються як функції параметра прив'язки λ , який має значення 0 у вихідному стані, 1 у кінцевому та $0 < \lambda < 1$ у проміжних станах. Відповідно, потенціальна енергія системи також стає функцією λ : $U = U(\lambda)$. Перебіг досліджуваного процесу в системі описується як поступова зміна λ від 0 до 1.

Вказаний підхід реалізується низкою методів, які можна поділити на рівноважні та нерівноважні. У рівноважних методах система моделюється певний час за декількох сталих значень λ (0, 1 та, як правило, ряду проміжних). Таким чином кількість МД моделювань дорівнює числу досліджених станів системи, а їхня тривалість повинна забезпечити достатнє охоплення фазового простору у кожному стані. [1]

Натомість у нерівноважних методах виконується зміна параметра λ від 0 до 1 через проміжні значення безпосередньо в ході МД моделювання. Загалом, як впливає з термодинамічного розгляду, для них характерне завищення величини ΔG , оскільки нерівноважний перебіг процесу здійснює меншу роботу або потребує виконання більшої роботи, ніж рівноважний. Серед

них більш дослідженим є так званий метод повільного алхімічного перетворення (англ. *slow growth*). Відповідно до назви, значення λ змінюється відносно повільно, щоб забезпечити квазі-статичний перебіг процесу. У граничному випадку нескінченно повільної зміни стан рівноваги буде досягнутий за кожного проміжного значення λ . Утім, на практиці навіть за тривалих моделювань цей спосіб забезпечує суттєву похибку. Наприклад, значення ΔG , обчислені за прямим і зворотним перебігом процесу, часто є відмінними за абсолютною величиною. Якщо похибка виконаного моделювання виявлена надто високою, то його неможливо подовжити. Натомість, можливо виконати одиничні додаткові моделювання, що утім є високо ресурсовитратним через їхню тривалість та все одно не забезпечить достатньо велику вибірку для надійної оцінки ΔG . [2]

Водночас, останні два десятиріччя активно досліджується так званий метод швидкого перетворення (англ. *fast growth, fast switching*). Він передбачає порівняно швидкий, очевидно нерівноважний перехід системи з початкового у кінцевий стан і, таким чином, короткий час моделювання (десятки пікосекунд). Отримана величина роботи W_i як правило значно відрізняється від рівноважної величини ΔG процесу. Натомість ΔG обчислюється обробкою сукупності значень W_i з десятків або сотень коротких моделювань. Точність отриманого значення визначається їх тривалістю та кількістю, і за потреби може бути підвищена виконанням серії додаткових моделювань. Цей метод був застосований до низки фізико-хімічних процесів: гідратація та сольватація молекул, зв'язування ліганду білком та між білками, проходження іону через іонний канал. [3–6]

Водночас, сфера кислотно-основних рівноваг залишилася поза увагою. У цьому контексті через величину ΔG може бути виражена зміна (зсув) pK_a молекулярних зондів — кислотно-основних індикаторів — у результаті їх зв'язування міцелами поверхнево-активних речовин (ПАР). На знаходженні цієї зміни (ΔpK_a) у свою чергу ґрунтується індикаторний метод визначення поверхневого електростатичного потенціалу Ψ міцел. [7,8] Показано, що метод рівноважного алхімічного перетворення є придатним для оцінки ΔpK_a молекулярних зондів, і обчислені далі значення Ψ мають точність, яка наближається до точності експериментальних даних. Утім, досягнення збіжних значень ΔG вимагає великого загального часу моделювання, а саме тривалості 20 нс за шести значень λ . [9,10]

У даній статті досліджується можливість застосування методу швидкого перетворення для цієї задачі. Обчислені ΔG будуть порівняні з результатами рівноважного методу як зразка. У якості об'єкта обраний барвник 4-*n*-додецил-2,6-динітрофенол (ДДФ), зв'язаний міцелами *n*-додецилсульфату натрію (ДСН) і цетилтриметиламоній броміду (ЦТАБ), рис. 1. Ці сполуки є типовими молекулярним зондом та ПАР, а системи є добре визначеними: наявні і експериментальні, і розрахункові значення ΔpK_a . Тому зроблені висновки можуть бути справедливими і для інших подібних систем. [8]

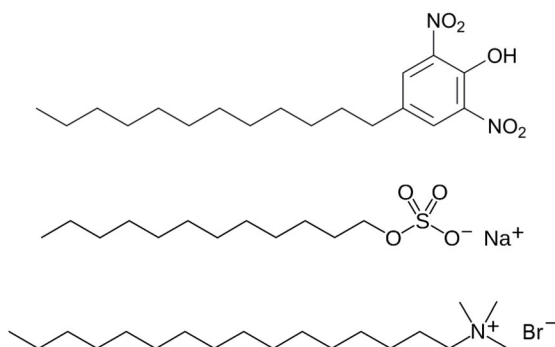


Рисунок 1. Структурні формули індикатора ДДФ та поверхнево-активних речовин ДСН і ЦТАБ.
Figure 1. Structural formulas of the DDP indicator, SDS and CTAB surfactants.

Теоретична частина

Для кожної з двох досліджуваних систем були приготовані дві МД комірки, які склалися з міцели ПАР, молекули ДДФ у нейтральній або аніонній формі, протиіонів та молекул води. Чи-

сло агрегації складало 60 для ДСН і 80 для ЦТАБ, а розміри комірки $8 \times 8 \times 8 \text{ nm}^3$ та $9.6 \times 9.6 \times 9.6 \text{ nm}^3$, відповідно. Барвник був розміщений у міцелі.

МД моделювання проводилося у три етапи, рис. 2. На першому етапі системи були урівноважені протягом 10 нс. Приклад отриманої конфігурації показаний на рис. 3.

На другому етапі проведені продуктивні прогони методом рівноважного алхімічного перетворення наступним чином. Між початковим (нейтральний, $\lambda = 0$) та кінцевим (аніонний, $\lambda = 1$) станами були додані 4 проміжні стани з $\lambda = 0.2, 0.4, 0.6$ та 0.8 . У кожному стані система моделювалася протягом 30 нс, одночасно збиралися дані про $U(\lambda)$ для подальшого обчислення ΔG . Важливо, що для станів з $\lambda < 0.5$ (переважно протонувани) була обрана початкова конфігурація з нейтральною молекулою ДДФ, а для решти станів (переважно депротонуваних) – з аніоном ДДФ.

Третій етап полягав у проведенні низки коротких нерівноважних МД моделювань. Для цього з МД траєкторій кінцевих станів ($\lambda = 0$ та 1), починаючи з 10 нс, були виділені окремі конфігурації системи з частотою одна конфігурація кожні 100 пс. Важливо, що окрім координат атомів були виділені також їх швидкості. Отримані 2×201 конфігурацій стали початковими для нерівноважних моделювань тривалістю 5, 10, 20 або 50 пс: протягом них барвник або протонувався, або депротонувався, і збиралися дані про $dU/d\lambda$.

Завдяки такому порядку моделювань, виконані розрахунки рівноважним та нерівноважним методами ґрунтуються на одному наборі траєкторій, тому при порівнянні ΔG буде мінімізована розбіжність, викликана різницею ділянок фазового простору, охоплених під час моделювань.

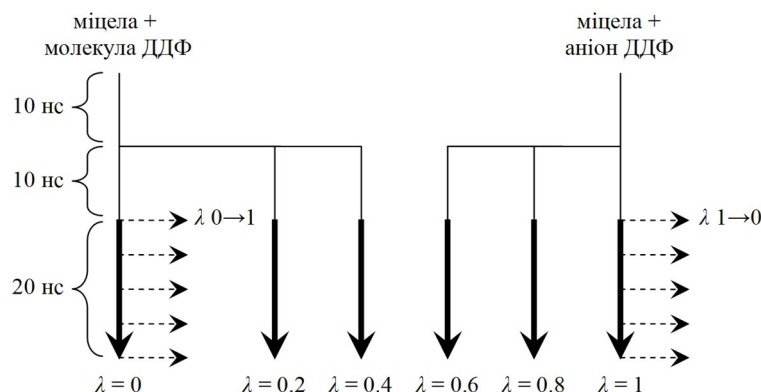


Рисунок 2. Схематичне зображення порядку МД моделювання. Стрілки означають МД моделювання, розгалуження означає проведення інших моделювань із даної конфігурації. Товсті лінії – інтервали, використані для обчислення ΔG рівноважним методом, пунктирні лінії – моделювання швидкого перетворення зі зміною λ .

Figure 2. Schematic representation of the MD simulation procedure. Arrows mean MD simulations, branching means starting other simulations from given configuration. Thick lines are the intervals used to calculate ΔG with the equilibrium method, dashed lines are fast growth simulations with changing λ .

Потенціальні моделі компонентів були взяті з попередніх робіт (вони побудовані в силовому полі OPLS-AA), вода була описана моделлю SPC. [8,11] Для усіх описаних МД моделювань часовий крок складав 2 фс (окрім урівноваження в міцелах ЦТАБ, де він становив 1,6 фс), температура та тиск підтримувалися рівними 25°C та 1 бар відповідно за допомогою термостату v-rescale та баростату c-rescale. Електростатичні взаємодії обчислені методом PME, ван-дер-Ваальсові взаємодії обрізалися на 1 нм, ковалентні зв'язки з атомами водню були описані як жорсткі за допомогою алгоритму LINCS. Використаний програмний пакет GROMACS 2022.3. [12]

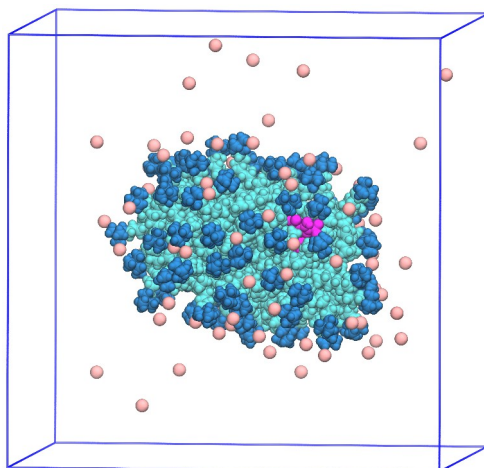


Рисунок 3. Початкова конфігурація для моделювань ДДФ у мицелах ЦТАБ за $\lambda = 0, 0.2, 0.4$. Індикатор перебуває у протонаній формі і виділений малиновим кольором. Головні групи мицели виділені синім, протиіони Br^- показані рожевим, молекули води не показані.

Figure 3. Initial configuration for DDP simulations in CTAB micelles for $\lambda = 0, 0.2, 0.4$. The indicator is in the protonated form and is highlighted magenta. The headgroups of micelles are highlighted blue, Br^- counterions are shown in pink, water molecules are not shown.

Результати та обговорення

Набори даних $U(\lambda)$ із рівноважних моделювань були оброблені з використанням співвідношення сприйняття Беннетта (Bennett's acceptance ratio, BAR) за допомогою програми `gmx bar`. Перші 10 нс даних були відкинуті, щоб забезпечити урівноваження систем за проміжних λ .

За наборами даних $dU/d\lambda$ з моделювань швидкого перетворення були обчислені одиничні значення роботи W шляхом термодинамічного інтегрування, сукупність яких потім була оброблена BAR. Для цього використаний набір інструментів `pmx`, а саме програма

`analyze_dhdl.py` [13,14]. На рис. 4 наведені криві $W_i(t) = \int_0^{\lambda(t)} \left\langle \frac{dU}{d\lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda$ для протонування і де-

протонування барвника у воді (тривалість перетворень 20 пс).

Кожний інтеграл $W_i(t)$ по закінченню моделювання сягає величини W_i , яка є дуже грубою оцінкою рівноважної зміни вільної енергії системи. Статистичний розподіл цих величин показаний на рис. 5 (створений програмою `analyze_dhdl.py`). Обробка сукупностей значень W_i для перетворень в обох напрямках методом BAR надає точну оцінку ΔG_{deprot} . Криві $W_i(t)$ та розподіли W_i для моделювань ДДФ у мицелярних розчинах виглядають подібно до рис. 4, 5.

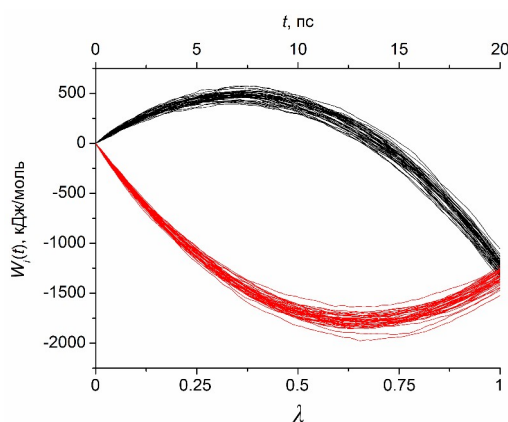


Рисунок 4. Криві $W_i(t)$ для депротонування (чорний) і протонування (червоний) ДДФ у воді. Для кожного напрямку процесу показані криві 41 моделювання з 201.

Figure 4. $W_i(t)$ curves for deprotonation (black) and protonation (red) of DDP in water. For each direction of the process, 41 simulation curves out of 201 are shown.

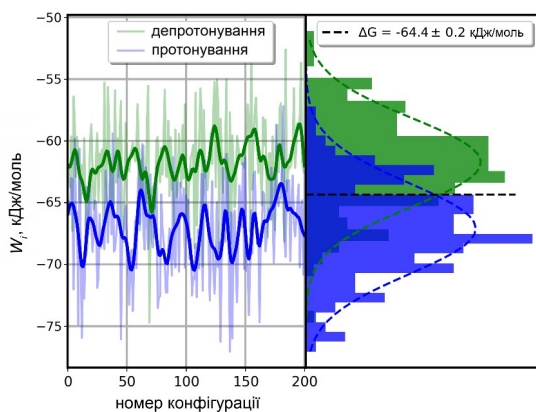


Рисунок 5. Значення W_i для депротонування (зелений) і протонування (синій) ДДФ у воді (ліворуч) та їхній розподіл і обчислене значення ΔG_{deprot} (праворуч).

Figure 5. W_i values for deprotonation (green) and protonation (blue) of DDP in water (left), their distributions and calculated value of ΔG_{deprot} (right).

Отримані значення вільної енергії депротонування ДДФ ΔG_{deprot} зібрані в табл. 1.

Таблиця 1. Вільні енергії депротонування ДДФ у різних середовищах, обчислені рівноважним та нерівноважним методами за різною тривалістю моделювань.

Table 1. Deprotonation free energies of DDP in different environments, calculated by equilibrium and non-equilibrium methods for various durations of simulations.

середовище	ΔG_{deprot} , кДж/моль				
	рівноважний метод	швидке перетворення			
		$t = 50$ пс	$t = 20$ пс	$t = 10$ пс	$t = 5$ пс
вода	-64.8 ± 0.1	-64.4 ± 0.1	-64.4 ± 0.2	-64.0 ± 0.3	-62.8 ± 0.4
міцела ДСН	-57.7 ± 0.4	-56.5 ± 0.4	-56.7 ± 0.6	-56.0 ± 0.9	-53.7 ± 1.2
міцела ЦТАБ	-90.5 ± 0.8	-90.9 ± 0.6	-90.4 ± 1.0	-90.3 ± 1.0	-85.1 ± 2.4

Загалом для кожної системи результати двох методів близькі. Розглядаючи результат рівноважного методу як зразок, можна обчислити похибку δ методу швидкого перетворення для кожної тривалості моделювань як розбіжність із ним. Відповідні дані показані на рис. 6А.

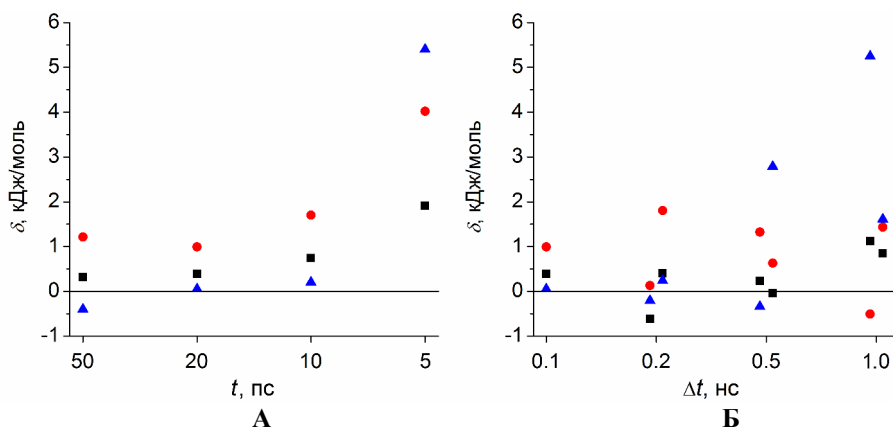


Рисунок 6. Похибка методу швидкого перетворення залежно від тривалості моделювань (А) та інтервалу між початковими конфігураціями (Б). Чорні квадрати – водний розчин, червоні круги – міцела ДСН, сині трикутники – міцела ЦТАБ.

Figure 6. The error of the fast growth method depending on the duration of the simulations (A) and the interval between the initial configurations (B). Black squares — aqueous solution, red circles — SDS micelles, blue triangles — CTAB micelles.

За тривалості моделювання 10–50 пс результати є достатньо точними: похибка не перевищує 1,7 кДж/моль (тобто 3% від величини ΔG_{deprot}). Натомість, тривалість 5 пс вже є недостатньою і

для міцелярних розчинів стрімко збільшує δ до ≥ 4 кДж/моль. Цікаво, що залежність похибки від тривалості є немонотонною: як скорочення, так і подовження моделювань можуть погіршувати результат. Оптимальна тривалість для досліджених систем складає близько 20 пс: тоді $\delta \leq 1$ кДж/моль ($\leq 2\%$).

Другим ключовим параметром використання методу швидкого перетворення є кількість моделювань N . У даному разі вона визначається інтервалом часу при відборі конфігурацій із траєкторій $\lambda = 0$ і $\lambda = 1$. Щоб дослідити вплив цього параметру, розрахунки ΔG були повторені за меншою кількістю моделювань, а саме: інтервал між початковими конфігураціями становив 200 пс, 500 пс і 1 нс (відповідно 2×101 , 2×41 , 2×21 моделювань). Скорочені вибірки були обрані двома способами, наприклад 0 нс, 1 нс, 2 нс, 3 нс... та 0.5 нс, 1.5 нс, 2.5 нс, 3.5 нс... тощо. Результати наведені у табл. 2 та рис. 6Б.

Таблиця 2. Вільні енергії депротонування ДДФ у різних середовищах, обчислені нерівноважним методом за різною кількістю моделювань.

Table 2. Deprotonation free energies of DDP in different environments, calculated by the non-equilibrium method for various numbers of simulations.

середовище	ΔG_{deprot} , кДж/моль			
	швидке перетворення, $t = 20$ пс			
	$N = 2 \times 201$ ($\Delta t = 0.1$ нс)	$N = 2 \times 101$ ($\Delta t = 0.2$ нс)	$N = 2 \times 41$ ($\Delta t = 0.5$ нс)	$N = 2 \times 21$ ($\Delta t = 1$ нс)
вода	-64.4 ± 0.2	-64.4 ± 0.3	-64.8 ± 0.4	-63.9 ± 0.5
міцела ДСН	-56.7 ± 0.6	-55.9 ± 0.9	-57.1 ± 1.1	-56.3 ± 1.5
міцела ЦТАБ	-90.4 ± 1.0	-90.2 ± 1.4	-87.7 ± 1.7	-88.9 ± 2.7

В середньому зі зменшенням кількості моделювань похибка ΔG зростає. Важливо, що результат сильно залежить від конкретної вибірки, що особливо помітно для $\Delta t = 1$ нс. Для малих Δt цей ефект стає менш вираженим. Водночас, скорочувати Δt доцільно лише допоки конфігурації, що розділені часом Δt , залишаються статистично незалежними між собою. Крім того, це пропорційно збільшує необхідний обсяг обчислювальних ресурсів.

Підсумовуючи, для обраної системи метод швидкого перетворення з відбором конфігурацій кожні 100 пс та тривалістю подальшого моделювання 20 пс надає результати в межах ± 1 кДж/моль від рівноважного метода.

Доцільно порівняти ресурсовитратність двох методів. Для рівноважного метода сумарний обсяг моделювань складає 6×30 нс = 200 нс (якщо відкинути початкове урівноваження). Натомість, нерівноважний метод потребує 2×30 нс + $2 \times 201 \times 20$ пс ≈ 68 нс, що на 60% менше. Слід відмітити, що в обох випадках потрібні моделювання з $\lambda = 0$ і $\lambda = 1$ (2×30 нс). Вони відповідають спостережуваним станам системи і можуть також бути використані для аналізу властивостей протонованої і депротонованої форм барвника в розчині. Решта же моделювань виконується для проміжних станів, які є неприродними і тому мають обмежені можливості для іншого використання. Їхня тривалість складає 4×30 нс = 120 нс для рівноважного метода ($\lambda = 0.2, 0.4, 0.6, 0.8$) та $2 \times 201 \times 20$ пс ≈ 8 нс для нерівноважного метода (моделювання зі зміною λ). Таким чином, метод швидкого перетворення вимагає багатократно меншої тривалості моделювання системи у неприродних проміжних станах.

Висновки

За допомогою МД моделювання обчислена зміна вільної енергії при депротонуванні молекули типового кислотного індикаторного барвника 4-*n*-додецил-2,6-динітрофенолу у водному розчині та міцелах двох поверхнево-активних речовин: *n*-додецилсульфату натрію і цетилтриметиламоній броміду. Використані два методи: рівноважне алхімічне перетворення та нерівноважне швидке алхімічне перетворення. Оцінений вплив параметрів нерівноважного розрахунку (тривалість та кількість моделювань) на збіжність результатів із рівноважним методом та підібрані оптимальні значення, за яких розбіжність не перевищує 1 кДж/моль (2%). Показано, що за цих умов нерівноважний метод

вимагає значно менше обчислювальних ресурсів. Очікується, що зроблені висновки можуть бути поширені і на інші подібні системи.

Подяки

Автор висловлює вдячність Міністерству освіти і науки України (НДДКР №0124U000968) за фінансову підтримку дослідження і к.х.н. Дмитру Неруху (Астонський університет, м. Бірмінгем, Великобританія) за надані обчислювальні потужності.

Використана література

1. Daura X., Affentranger R., Mark A. E. On the Relative Merits of Equilibrium and Non-Equilibrium Simulations for the Estimation of Free-Energy Differences. *Chem. Phys. Chem.* **2010**, *11*, 3734–3743. <https://doi.org/10.1002/cphc.201000562>
2. Hu H., Yun R. H., Hermans J. Reversibility of Free Energy Simulations: Slow Growth May Have a Unique Advantage. (With a Note on Use of Ewald Summation). *Mol. Simul.* **2002**, *28*(1–2), 67–80. <https://doi.org/10.1080/08927020211971>
3. Procacci P., Cardelli C. Fast Switching Alchemical Transformations in Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 2813–2823. <https://doi.org/10.1021/ct500142c>
4. Procacci P. Solvation free energies via alchemical simulations: let's get honest about sampling, once more. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 13826–13834. <https://doi.org/10.1039/c9cp02808k>
5. Patel D., Patel J. S., Ytreberg F. M. Implementing and Assessing an Alchemical Method for Calculating Protein–Protein Binding Free Energy. *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, *17*, 2457–2464. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c01045>
6. Baştuğ T., Chen P.-C., Patra S. M., Kuyucak S. Potential of mean force calculations of ligand binding to ion channels from Jarzynski's equality and umbrella sampling. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 155104. <https://doi.org/10.1063/1.2904461>
7. Kharchenko A. Yu., Kamneva, N. N., Mchedlov-Petrosyan, N. O. The properties and composition of the SDS – 1-butanol mixed micelles as determined via acid-base indicators. *Colloids Surf. A* **2016**, *507*, 243–254. <https://doi.org/10.26565/2220-637X-2022-38-02>
8. Mchedlov-Petrosyan N. O., Farafonov V. S., Cheipesh T. A., Shekhovtsov S. V., Nerukh D. A., Lebed A. V. In search of an optimal acid-base indicator for examining surfactant micelles: Spectrophotometric studies and molecular dynamics simulations. *Colloids Surf. A* **2019**, *565*, 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.12.048>
9. Farafonov V. S., Lebed A. V., Mchedlov-Petrosyan N. O. Computing pKa Shifts Using Traditional Molecular Dynamics: Example of Acid–Base Indicator Dyes in Organized Solutions. *J. Chem. Theory Comput.* **2020**, *16*(9), 5852–5865. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00231>
10. Farafonov V. S., Lebed A. V., Nerukh D. A., Mchedlov-Petrosyan N. O. Estimation of Nanoparticle's Surface Electrostatic Potential in Solution Using Acid-Base Molecular Probes I: *In silico* Implementation for Surfactant Micelles. *J. Phys. Chem. B.* **2023**, *127*(4), 1022–1030. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c07012>
11. Farafonov V. S., Lebed A. V. Nitroxyl spin probe in ionic micelles: A molecular dynamics study. *Kharkov Univ. Bull., Chem. Ser.* **2020**, *34*(57), 57–61. <https://doi.org/10.26565/2220-637X-2020-34-02>
12. Pall S., Zhmurov A., Bauer P., Abraham M., Lundborg M., Gray A., Hess B., Lindahl E. Heterogeneous parallelization and acceleration of molecular dynamics simulations in GROMACS. *J. Chem. Phys.* **2020**, *153*, 134110. <https://doi.org/10.1063/5.0018516>
13. Seeliger D., de Groot B. L. Protein Thermostability Calculations using Alchemical Free Energy Simulations. *Biophys. J.* **2010**, *98*(10), 2309–2316. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.01.051>
14. Gapsys V., Michielsens V., Seeliger D., de Groot B. L. pmx: Automated protein structure and topology generation for alchemical perturbations. *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*(5), 348–354. <https://doi.org/10.1002/jcc.23804>

Надіслано до редакції 18.03.2024

Прийнято до друку 07.06.2024

V. S. Farafonov. Computing ionization free energies of indicator dyes in micelles with fast growth alchemical transformation.

V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, 4 Svobody sq., 61022, Kharkiv, Ukraine.

The problem of calculating free energy change in a process using molecular dynamic simulation has wide practical application, but is non-trivial. The developed methods are classified into equilibrium and non-equilibrium ones. In general, equilibrium methods have lower systematic error but require longer simulation time. This contributes to the interest in non-equilibrium methods, in particular the fast growth method. Here, this method is applied to the process of ionization of acid-base indicators bound by micelles of ionic surfactants. The alchemical transformation approach was utilized, where the interactions of the indicator's acidic proton with the rest of the system are coupled to coupling parameter λ ranged from 0 in the acidic form to 1 in the basic form. The values of deprotonation free energy of the typical indicator dye 4-*n*-dodecyl-2,6-dinitrophenol in water and micellar solutions of two common cationic and anionic surfactants were estimated and compared with the results of the equilibrium method. A simulation procedure allowing minimize the effect of non-equivalent sampling between the two methods was employed. It is noted that for the studied systems the method can provide the discrepancy within 2% while requiring significantly shorter total simulation time. Specifically, the duration of simulating non-physical intermediate states drastically reduces. The optimal duration of the fast growth runs is 20 ps in this case, while both shortening and prolonging the runs increase the error. The optimal number of fast growth runs can be found as one per each 100 ps of simulation of acidic or basic form. Reducing the number of runs also increases the discrepancy with the equilibrium method. The obtained results show the promise of the fast growth method for calculating shifts of the dissociation constants of acid-base indicators in micellar solutions with the perspective of further estimating the surface electrostatic potential of micelles.

Key words: free energy, molecular dynamic simulation, acid-base indicator, surfactant, thermodynamic integration.

Received 18.03.2024

Accepted 07.06.2024

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 42 (65), 2024