ISSN 2220-637X

Вісник Харківського Національного Університету імені В. Н. Каразіна

СЕРІЯ «ХІМІЯ»
Вип. 45 (68)

Kharkiv University Bulletin Chemical series. Issue 45 (68)

Заснований 1935 року як “Труди інституту хемії при Харківському державному університеті”

Published since 1935; initially under the title "Proceedings of the Institute of Chemistry at Kharkiv State University"

Харків Kharkiv
2025

УДК 54
Фахове видання з хімічних наук, категорія "Б"
Засновник: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. Рік заснування: 1935
Публікує статті, присвячені різним аспектам теоретичної хімії, хімічного аналізу, органічної хімії, спектроскопії, фізико-хімії розчинів та поверхневих явищ, електрохімії, хімічного матеріалознавства. Вісник включено до переліку фахових видань, в яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора та кандидата хімічних наук. (Наказ Міністерства освіти і науки України No 1643 від 28.12.2019 року). Періодичність 2 випуски на рік

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол № 32 від 22 грудня 2025 р.)

Головний редактор

О.І. Коробов — д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

Редакційна колегія

А.О. Дорошенко — д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна
П. Едловскі — професор, Університет Карой Эстерхази, Угорщина
А. Ідриссі — професор, Університет Лилля, Франція
В. Є. Кузьмін — д.х.н., проф., академік НАН України, ФХІ імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна
М.О. Мчедлов-Петросян — д.х.н., проф., академік НАН України, ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна
А.Ю. Назаренко — PhD, проф., Державний коледж Буфало, США
В.А. Чебанов — д.х.н., проф., академік НАН України, НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Україна
В. В. Шевченко — д.х.н., проф., член-кореспондент НАН України, Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ, Україна

Редакційна рада

О.М. Калугін — к.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна
О.В. Преждо — PhD, Prof., University of Southern California, USA
І. О. Фрицький — д.х.н., проф., академік НАН України, КНУ імені Т. Г. Шевченка, Київ, Україна.

Адреса редакційної колегії: Україна, 61022, Харків, майдан Свободи, 4,
ХНУ імені В.Н. Каразіна, ННІ Хімії; тел.: +38 057 707 51 29.
E-mail: chembull@karazin.ua a.korobov@karazin.ua

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Ідентифікатор медіа у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа: R30-04479 (Рішення № 1538 від 09.05.2024 р. Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення. Протокол № 15)

© Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, оформлення, 2025

UDK 54
Professional publication in chemical sciences, category "B"
Founder: V. N. Karazin Kharkiv National University. Year of foundation: 1935
Publishes papers devoted to various aspects of theoretical chemistry, chemical analysis, organic chemistry, inorganic chemistry, physical chemistry of solutions and surface phenomena, electrochemistry, materials chemistry. The bulletin is officially authorized by the Highest Attestation Commission of Ukraine to publish results of research submitted for PhD and ScD degrees. (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1643 of December 28, 2019). 2 issues per year

Publication of this issue is approved by the Academic Council of V.N. Karazin Kharkiv National University (protocol № 32 from 22.12.2025).

Editor-in-chief

Alexander Korobov	ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Editorial board

Andrey Doroshenko	ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine
Pál Jedlovszky	Dr. Prof., Eszterházy Károly University, Hungary
Abdenacer Idrissi	Prof., Universite Lille, France
Viktor Kuz'min	ScD, Prof., Academician of NAS of Ukraine, A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute, Odessa, Ukraine
Nikolay Mchedlov-Petrossyan	ScD, Prof., Academician of NAS of Ukraine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine
Alexander Nazarenko	PhD, Prof., Buffalo State College, USA
Valentyn Chebanov	ScD, Prof., Academician of NAS of Ukraine, SSI "Institute for Single Crystals", Ukraine
Valerii Shevchenko	ScD, Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Institute of Macromolecular Chemistry, Kyiv, Ukraine

Editorial council

Oleg Kalugin	PhD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine
Oleg Prezhdo	PhD, Prof., University of Southern California, USA
Igor Fritsky	ScD, Prof., Academician of NAS of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

Address of editorial team: 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Education and Research Institute of Chemistry; tel.: +38 057 707 51 29.
E-mail: chembull@karazin.ua a.korobov@karazin.ua

All articles have been reviewed.

Media identifier in the Register of the field of Media Entities: R30-04479 (Decision № 1538 dated May 9, 2024 of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine, Protocol № 15)

© V.N. Karazin Kharkiv National University, Design, 2025

ЗМІСТ

6 Локальна структура та механізм транспорту Li^+ в електроліті LiFSI/DME/BTFE за даними молекулярно-динамічного моделювання. **К. С. Дікарєва, В. Коверга, О. М. Калугін.**

21 Порівняльна оцінка обчислювальних методів для моделювання комплексів рецептор-зв'язуючий домен спайк-білка вірусу SARS-CoV-2 — антитіло. **В. О. Морозова, М. В. Прудь, О. В. Кириченко.**

35 Молекулярно-динамічне моделювання водного розчину пертехнат-іона. **М. М. Волобуєв, О. М. Калугін, А. М. Корогодська, А. В. Крамаренко, О. В. Сьомкіна, Я. В. Колесник.**

CONTENTS

6 Local Structure and Li-ion Transport Mechanism in LiFSI/DME/BTFE Electrolyte Revealed by Molecular Dynamics Simulation. **K. S. Dikarieva, V. Koverga, O. N. Kalugin.**

21 Comparative Evaluation of Computational Methods for Modeling SARS-CoV-2 Spike Protein RBD - Antibody Complexes. **V. O. Morozova, M. V. Prud, A. Kyrychenko.**

35 Molecular Dynamic Modeling of Pertechnate Ion in Aqueous Solution. **M. M. Volobuyev, O. M. Kalugin, A. M. Korogodskaya, A. V. Kramarenko, O. V. Semkina, Ya. V. Kolesnyk.**

https://doi.org/10.26565/2220-637X-2025-45-01 ISSN 2220-637X
УДК: 004.94 + 54-145.4 + 544.034.1 + 544.272 + 544.623

LOCAL STRUCTURE AND LI-ION TRANSPORT MECHANISM IN LIFSI/DME/BTFE ELECTROLYTE REVEALED BY MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION

K. S. Dikarieva[a,*], V. Koverga[b,†‡], O. N. Kalugin[c,*]

**Education and Research Institute of Chemistry, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine*
[†]Department of Chemical Engineering, University of Illinois at Chicago, Chicago, USA
[‡]Materials Science Division, Argonne National Laboratory, Lemont, USA

a) katerynadikarieva@gmail.com https://orcid.org/0009-0003-4805-4614
b) vkoverga@uic.edu https://orcid.org/0000-0002-6248-7438
c) onkalugin@gmail.com https://orcid.org/0000-0003-3273-9259

Fluorinated ether-based electrolytes represent a promising avenue for improving lithium-ion battery performance and safety, yet the molecular mechanisms governing ion transport in these systems remain insufficiently understood. To elucidate the solvation behavior and ion dynamics in mixed solvents, molecular dynamics simulations of 1M (bisfluorosulfonyl)imide (LiFSI) / 1,2-dimethoxyethane (DME) / bis (2,2,2-trifluoroethyl)ether (BTFE) (1:1) system were performed. The results reveal a distinct solvation preference: Li^+ form predominantly anion-rich aggregates ($FSI_3DME_1BTFE_0$, 28.9%) instead of traditional solvent-separated structures, with fluorinated BTFE completely excluded from the first coordination shell despite its equimolar presence. Diffusion analysis showed significant mobility differences – BTFE diffuses 17-18 times faster than ionic species−while van Hove correlation function demonstrate that Li^+ transport proceeds via hopping between confined regions rather than continuous diffusion. Cluster analysis reveals small weakly charged aggregates dominating the electrolyte structure, explaining the system's efficient charge transport. These molecular insights provide design principles for optimizing fluorinated ether electrolytes with enhanced ionic conductivity.

Keywords: lithium-ion battery electrolytes, molecular dynamics simulation, hopping transport mechanism, ion clustering, fluorinated solvents, solvation shell structure.

Introduction

The development of advanced lithium-based batteries requires electrolytes with wide electrochemical stability windows, high ionic conductivity, thermal stability and compatibility with lithium-metal anodes [1-3]. While carbonate-based electrolytes dominate in current lithium-ion batteries, their limitations – including flammability, poor high-voltage stability and reduced performance at extreme temperatures – motivate the search for safer alternatives [4-6].

Ether-based electrolytes offer promising advantages such as better thermal resistance, lower flammability and excellent compatibility with lithium-metal anodes. Among ether solvents, 1,2- dimethoxyethane (DME) exhibits strong Li^+ solvating capacity due to its bidentate coordination ability [7]. However, pure DME electrolytes suffer from poor oxidative stability and suboptimal transport properties [8, 9], necessitating mixed-solvent formulations with fluorinated co-solvents [10, 11].

Fluorination of ether solvents has emerged as an effective approach to enhance battery performance [12, 13]. Fluorine atoms withdraw electron density, strengthening adjacent bonds and improving oxidative stability while promoting stable solid electrolyte interphase formation [14, 15]. However, the effect is non-linear: moderate fluorination increases ionic conductivity and anodic stability, while excessive substitution can increase viscosity and impair Li^+ solvation [16]. Bis(2,2,2-trifluoroethyl)ether (BTFE), despite lower conductivity than mono- or difluorinated analogues, provides high oxidative stability and reduced flammability [17].

Recent experimental studies of 1M LiFSI/DME/BTFE mixtures demonstrate high ionic conductivity, wide electrochemical windows, and improved interfacial stability [8, 18, 19].

Spectroscopic measurements, including ^{17}O NMR and Raman spectroscopy, confirm BTFE's minimal participation in Li^+ coordination, suggesting its role as a non-coordinating diluent [17, 20]. The choice of LiFSI over conventional salts like $LiPF_6$ is driven by its higher ionic conductivity, superior

© Dikarieva K. S., Koverga V., Kalugin O. N., 2025
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.

thermal stability, and ability to form robust fluorine-rich interphases that synergize with low-coordinating solvent like BTFE [8, 18, 19].

While experimental data provide valuable macroscopic insights, understanding the molecular-level mechanisms governing ion transport and solvation requires computational approaches. Molecular dynamics (MD) simulations enable direct correlation between solvation structure, local organization and transport properties in complex multicomponent systems [21]. Recent MD studies of fluorinated electrolytes have revealed the prevalence of in Li^+ - anion aggregates and weak solvation behavior in system like FEME [16], while multiscale approaches combining MD with DFT have established design principles for fluorinated diethoxyethane variants [22]. However, systematic MD investigation of BTFE-containing LiFSI/DME system remain absent.

This study addresses this gap through comprehensive MD simulations of 1M LiFSI/DME/BTFE (1:1) electrolyte. We examine in Li^+ solvation structures through radial distribution function analysis, evaluate transport properties via diffusion coefficients and van Hove correlation functions, characterize solvation shell composition, and analyze ion clustering behavior. These molecular-level insights provide fundamental understanding and design principle for optimizing fluorinated ether electrolytes for next-generation lithium batteries.

Methodology

Details of molecular dynamics modeling. MD were carried out using LAMMPS (Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator) package version 08-02-2023, for a ternary LiFSI/DME/BTFE mixture in equimolar ratio (containing 288 molecules of each components), corresponding to a cubic simulation box length of 57.79 Å, respectively [23].

The system sizes were selected to balance computational efficiency with the minimization of finite-size effects, following the rationale of Yeh and Hummer. To account for residual finite-size effects in diffusion coefficients, the Yeh-Hummer correction was applied [24]:

$$D_0 = D + \frac{2.8373 k_B T}{6\pi \eta L} \tag{1}$$

where D is the corrected diffusion coefficient, D_0 is the raw MD value, k_B is the Boltzmann constant, T is the temperature, η is the shear viscosity and L is the box length.

The geometry of the ions and solvent molecules investigated in this work are shown in Figs.1-3.

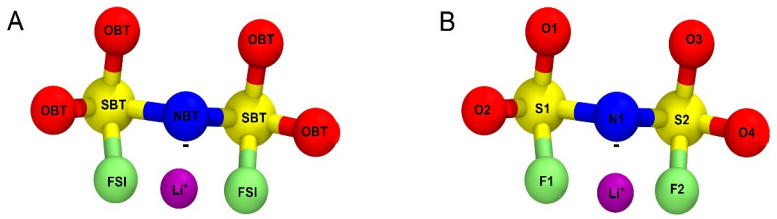


Figure 1. Illustration of lithium cation (Li^+) and bis(fluorosulfonyl)imide (FSI^-, $[N(SO_2F)_2]^-$), which was studied in this work, where (**A**) the accepted acronyms for atom types used in the force field are shown, and (**B**) the atom labeling nomenclature used for structural analysis is presented.

.

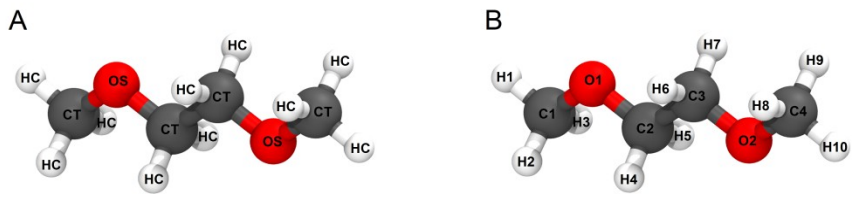


Figure 2. Illustration of 1,2-Dimethoxyethane (DME, $C_4H_{10}O_2$), which was studied in this work, where (**A**) the accepted acronyms for atom types used in the force field are shown, and (**B**) the atom labeling nomenclature used for structural analysis is presented.

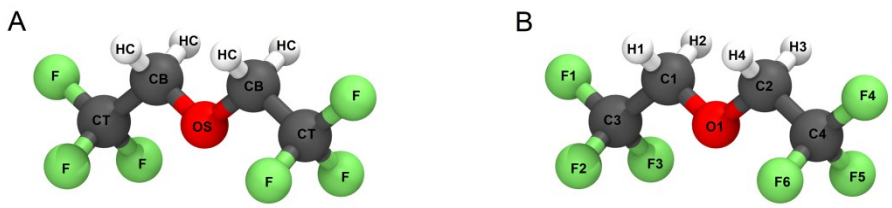


Figure 3. Illustration of bis(2,2,2-trifluoroethyl)ether (BTFE, $C_4H_4F_6O$), which was studied in this work, where (**A**) the accepted acronyms for atom types used in the force field are shown, and (**B**) the atom labeling nomenclature used for structural analysis is presented.

The LiFSI/DME/BTFE ternary system was simulated using the OPLS-AA force field, with parameters generated via LigParGen [25]. For OPLS-AA, harmonic potentials were used for bond stretching and angle bending, while dihedral interactions were describes as a sum of cosine functions up to the fourth harmonic. Scaling factors for 1-4 interactions were set to 0.5, and the Lennard-Jones mixing rules was arithmetic for OPLS-AA. These parameters optimized for liquid-phase systems and ensure correct reproduction of intermolecular interactions in the simulation.

The total potential energy of the system was expressed as [26]:

$$U_{total} = U_{bonded} + U_{nonbonded} \tag{2}$$

where the bonded component comprised bond, angle, dihedral and improper contributions:

$$U_{bonded} = U_{bond} + U_{angles} + U_{dihedrals} + U_{impropers} \tag{3}$$

$$U_{bond} = k_r \left(r - r_0\right)^2 \tag{4}$$

$$U_{angle} = k_\theta \left(\theta - \theta_0\right)^2 \tag{5}$$

$$U_{dihedral} = \frac{k_1}{2}[1+\cos(\phi)] + \frac{k_2}{2}[1-\cos(2\phi)] + \frac{k_3}{2}[1+\cos(3\phi)] + \frac{k_4}{2}[1-\cos(4\phi)] \tag{6}$$

where U_i– potential energy, k_i – force constant, r_i, θ_i and ϕ – associated with degrees of freedom for covalent bonds, angles and dihedral angles.

The non-bonded interactions consisted of Lennard-Jones and Coulomb terms:

$$U_{nonbonded} = \sum_{i>j} 4\varepsilon_{ij}\left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}}\right)^{6}\right] + \sum_{i>j}\frac{Cq_i q_j}{\varepsilon r_{ij}} \tag{7}$$

where q_i –partial charge, ε_0 – dielectric constant , r – interatomic distance, ϵ – depth of potential minimum, σ – distance to potential minimum.

Mixing parameters were determined:

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_{ii}\varepsilon_{jj}}, \quad \sigma_{ij} = \frac{\sigma_{ii} + \sigma_{jj}}{2} \tag{8}$$

where ε_{ij} is Lennard-Jones energy parameter (well depth) between species i and j, σ_{ij} is Lennard-Jones size parameter (collision diameter) between species i and j, ε_{ii}, ε_{jj} is Lennard-Jones energy parameters for pure components i and j, σ_{ii}, σ_{jj} is Lennard-Jones size parameters for pure components i and j.

Quantum chemical calculations were also carried out for the FSI^- anion and its partial atomic charges were refined using the CHELPG scheme at the MP2/cc-pVTZ level of theory.

The parameters of the inter- and intramolecular interactions are given in Tables 1–8.

Table 1. Intermolecular parameters for the Li^+ and FSI^- represented as partial charges (q), whereas the Lennard-Jones potentials are represented by the distance (σ) to the potential minimum and the depth of the potential well (ε) for the corresponding atoms shown in Figure 1.

Atoms	Atoms type	q / e	ε / kcal mol^{-1}	σ / Å
Li	Li	1.0000	0.018	2.13
N1	NBT	0.0122	0.170	3.25
S1	SBT	0.4746	0.250	3.55
S2				
O1		-0.3488		
O2	OBT	-0.3488	0.170	2.96
O3		-0.3488		
O4		-0.3488		
F1	FSI	-0.2831	0.060	2.90
F2		-0.2831		

Table 2. Intramolecular stretching and bending parameters for the Li^+ and FSI^- corresponding to the relevant degrees of freedom, taken from the OPLS-AA library (see the figure corresponding atomic labels, Figure 1).

Bonds	r_0 /Å	k_r / kcal mol^{-1} Å^{-2}
FSI-SBT	1.60	336.92
SBT-OBT	1.44	700.00
SBT-NBT	1.67	434.00
Angles	θ_0 / °	k_θ / kcal mol^{-1} rad^{-2}
FSI-SBT-OBT	104.36	78.67
FSI-SBT-NBT	104.36	78.67
OBT-SBT-NBT	107.00	120.00
SBT-NBT-SBT	118.33	48.37
OBT-SBT-OBT	119.00	104.00

Table 3. Intermolecular parameters for DME represented as partial charges (q), whereas the Lennard-Jones potentials are represented by the distance (σ) to the potential minimum and the depth of the potential well (ε) for the corresponding atoms shown in Figure 2.

Atoms	Atoms type	q / e	ε / kcal mol^{-1}	σ / Å
C1		-0.0600		
C2	CT	-0.0126	0.066	3.50
C3		-0.0126		
C4		-0.0600		
O1	OS	-0.3645	0.140	2.90
O2		-0.3644		
H1		0.0843		
H2		0.0843		
H3		0.0843		
H4		0.0920	0.030	2.50
H5	HC	0.0920		
H6		0.0920		
H7		0.0920		
H8		0.0844		
H9		0.0844		
H10		0.0844		

Table 4. Intramolecular stretching and bending parameters for DME corresponding to the relevant degrees of freedom, taken from the OPLS-AA library (see the figure corresponding atomic labels, Figure 2).

Bonds	r_0 /Å	k_r / kcal mol^{-1} Å^{-2}
CT-HC	1.090	340
CT-OS	1.410	320
CT-CT	1.529	268
Angles	θ_0 / °	k_θ / kcal mol^{-1} rad^{-2}
HC-CT-HC	107.8	33.0
HC-CT-OS	109.5	35.0
CT-OS-CT	109.5	60.0
CT-CT-OS	109.5	50.0
HC-CT-CT	110.7	37.5

Table 5. Dihedral angle potential parameters for DME corresponding to the relevant degrees of freedom, taken from the OPLS-AA library (see the figure with corresponding atomic labels, Figure 2.)

Dihedral	k_1 / kcal mol^{-1}	k_2 /kcal mol^{-1}	k_3 /kcal mol^{-1}	k_4 /kcal mol^{-1}
HC-CT-OS-CT	0.00	0.00	0.76	0.00
CT-OS-CT-CT	0.65	-0.25	0.67	0.00
OS-CT-CT-OS	-0.55	0.00	0.00	0.00
HC-CT-CT-HC	0.00	0.00	0.30	0.00
HC-CT-CT-OS	0.00	0.00	0.468	0.00

Table 6. Intermolecular parameters for BTFE, represented as partial charges (q), whereas the Lennard-Jones potentials are represented by the distance (σ) to the potential minimum and the depth of the potential well (ε) for the corresponding atoms shown in Figure 3.

Atoms	Atoms type	q / e	ε / kcal mol^{-1}	σ / Å
O1	OS	-0.3421	0.140	2.90
C1		-0.0688		
C2	CT	-0.0691	0.066	3.50
C3		0.4557		
C4	CB	0.4557	0.030	2.50
H1		0.1220	0.030	2.50
H2	HC	0.1220		
H3		0.1219		
H4		0.1219		
F1		-0.1533		
F2		-0.1533		
F3		-0.1533	0.060	2.90
F4	F	-0.1531		
F5		-0.1531		
F6		-0.1531		

Table 7. Intramolecular stretching and bending parameters for BTFE corresponding to the relevant degrees of freedom, taken from the OPLS-AA library (see the figure corresponding atomic labels, Figure 3).

Bonds	r_0 /Å	k_r / kcal mol^{-1} Å^{-2}
CB-F	1.360	367
CB-CT	1.529	268
CT-OS	1.410	320
CT-HC	1.090	340

Angles	θ_0 / °	k_θ / kcal mol^{-1} rad^{-2}
F-CB-F	109.10	77.0
F-CB-CT	109.5	50.0
CB-CT-OS	109.5	50.0
CT-OS-CT	109.5	60.0
CB-CT-HC	110.7	37.5
HC-CT-OS	109.5	35.0
HC-CT-HC	107.8	33.0

Table 8. Dihedral angle potential parameters for BTFE corresponding to the relevant degrees of freedom, taken from the OPLS-AA library (see the figure with corresponding atomic labels, Figure 3)

Dihedral	k_1 / kcal mol^{-1}	k_2 /kcal mol^{-1}	k_3 /kcal mol^{-1}	k_4 /kcal mol^{-1}
OS-CT-CB-F	0.00	0.00	0.54	0.00
CB-CT-OS-CT	0.65	-0.25	0.67	0.00
HC-CT-CB-F	0.00	0.00	0.36	0.00
HC-CT-OS-CT	0.00	0.00	0.76	0.00

Non-bonded interactions were computed with a cutoff of 12 Å for both Lennard-Jones and Coulombic terms, applying long-range electrostatics via the particle-particle particle-mesh (PPPM) method. The neighbor list was updated with 2 Å and long-range dispersion corrections were applied to ensure accurate pressure and energy evaluation.

Prior to the production phase, each system underwent energy minimization using the steepest descent algorithm until one of the following convergence criteria was met: (i) change in total energy below $1 \cdot 10^{-4}$ kcal·mol^{-1} per step, (ii) maximum atomic force below $1 \cdot 10^{-6}$ kcal·mol^{-1} Å^{-1}, or (iii) 500,000 iterations.

Equations of motion were integrated using the velocity-Verlet algorithm with a timestep of 0.5 fs. This short timestep was required to accurately resolve high-frequency vibrational modes, particularly in hydrogen-containing bonds, while maintaining numerical stability [27]. System equilibration was performed for 10 ns in the *NPT* ensemble at T = 298 K and p = 1 atm, regulated by the Nosé-Hoover thermostat and barostat [28-31], each with a relaxation time of 0.3 ps and 0.8 ps, respectively. The barostat relaxation time was set to 0.8 ps to allow gradual pressure adjustment while maintaining numerical, whereas the thermostat relaxation time was set to 0.3 ps to efficiently control temperature without perturbing high-frequency vibrations. This was followed by a 10 ns *NVT* production run using the same thermostat settings. Equilibration was verified by monitoring convergence of total, potential and kinetic energies, as well as temperature, pressure and density to time-independent averages.

To characterize the studied systems, we focused on key structural and dynamic properties. Structural properties were analyzed through radial distribution function (*RDFs*), cluster analysis and solvation shell characterization.

Pair radial distribution functions

$$g(r) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{4\pi r_{ij}^{2}\Delta r}\delta\left(r - r_{ij}\right) \tag{9}$$

where N, r_{ij}, and Δr represent the total number of atoms within a radius r, the distance between atoms i and j, and the bin width, respectively were calculated using the TRAVIS "TRajectory analyzer and VISualizer" v1.14.0 package [32].

Cluster analysis and solvation shell characterization were conducted using the solvation analysis [33] in conjunction with Python scripts, providing insight into Li^+ coordination environments and solvation structures.

Translational dynamics were analyzed through mean-squared displacement (*MSD*) calculations. The *MSD*, representing the average squared displacement of molecules from their initial positions, was computed as[34]:

$$MSD = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left|\boldsymbol{r}(t) - \boldsymbol{r}(0)\right|^2 = \Delta\left|\boldsymbol{r}(t)\right|^2 \tag{10}$$

where N is the number of particles, $r(t)$ is the centre of mass coordinate of the particle *i* at the time *t,* and $\langle\cdot\rangle$ denotes an ensemble average over time.

Self-diffusion coefficients D_i were derived from *MSD* data using Einstein's relation:

$$D_i = \frac{1}{6}\lim_{t\to\infty}\frac{d}{dt}\left(\boldsymbol{r}(t)-\boldsymbol{r}(0)\right)^2 \tag{11}$$

The temporal dependence of diffusive behavior was characterized through the logarithmic slope of *MSD*:

$$\beta(t) = \frac{d\ \log\mathrm{MSD}(t)}{d\log t} \tag{12}$$

This parameter distinguishes the nature of diffusion: $\beta = 1$ corresponds to the diffusion regime (Fickian transport), $\beta <$ 1 indicate sub-diffusive behavior, and $\beta > 1$ signifies super-diffusive or ballistic motion at short timescales.

Microscopic transport mechanisms were elucidated through van Hove correlation function analysis, describing space-time correlations between species [35]:

$$G(r,t) = \frac{1}{4\pi\rho N r^2}\sum_{i,j}\delta(r-\left|\mathrm{r}_i(0)-\mathrm{r}_j(t)\right|) \tag{13}$$

where ρ is atom number density, r is the distance. Next, van Hove function was decomposed by two parts – *self*:

$$G^{self}(r,t) = \frac{1}{4\pi\rho N r^2}\sum_{i}\delta(r-\left|\mathrm{r}_j(t)\right|) \tag{14}$$

and *distinct*:

$$G^{distinct}(r,t) = \frac{1}{4\pi\rho N r^2}\sum_{i}\delta(r-\left|\mathrm{r}_i(0)-\mathrm{r}_j(t)\right|) \tag{15}$$

The detailed characterization of structural and dynamic properties provided a comprehensive foundation for evaluating the LiFSI/DME/BTFE system, and the following section presents the results and discussion of the simulations.

Results and Discussion

Li^+ Solvation Structure and Coordination Environment in the LiFSI/DME/BTFE Electrolyte

To understand the solvation structure of LiFSI salt in the DME/BTFE electrolyte system and its influence on the Li^+ transport mechanism, the radial distribution between representative atomic centers of all electrolyte components was analyzed (Figure 4).

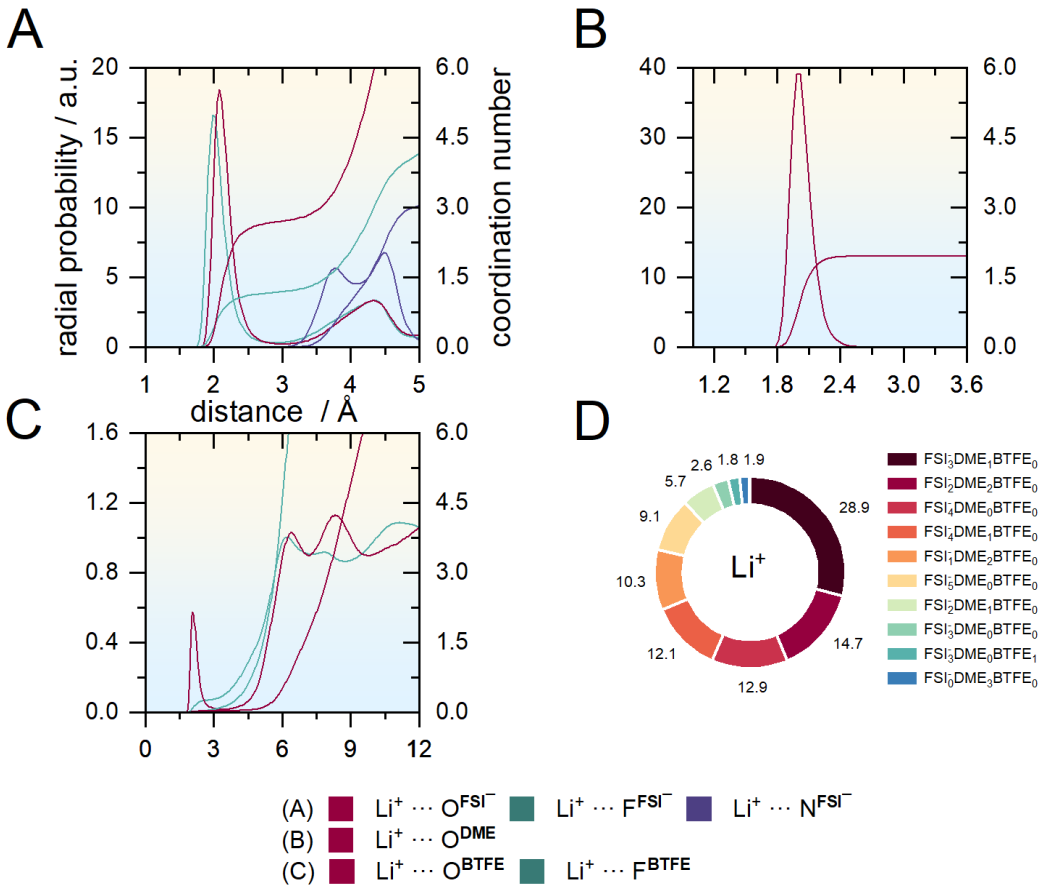


Figure 4. Li^+ solvation structure in the LiFSI/DME/BTFE electrolyte (1 M LiFSI in DME/BTFE = 1:1) illustrated by (**A–C**) radial distribution functions (*g(r)*, left axis) and running coordination numbers (*cn(r)*, right axis) for (**A**) $Li^+\cdots FSI^-$, (**B**) $Li^+\cdots$BTFE, and (**C**) $Li^+\cdots$DME interactions. (**D**) Statistical distribution of the Li^+ coordination environment, determined using a cut-off distance of 3.00 Å defining the first solvation shell.

A detailed investigation of the $Li^+\cdots FSI^-$ interionic interactions (Figure 4a), for which the oxygen atom is the strongest interaction center in FSI^-, revealed a pronounced peak at ≈ 2.1 Å with a mini- mum at 3 Å. This indicates relatively strong interionic interactions that are typical for liquid organic electrolytes and ionic liquids containing lithium salts with imide anions. Li^+ also demonstrates competitive solvation by DME molecules. The first peak for $Li^+\cdots O^{DME}$ (Figure 4b) (1.9 Å) appears at a somewhat shorter distance than for $Li^+\cdots O^{FSI}$, indicating a strong tendency for Li^+ localization with DME and higher interaction strength. In contrast to DME and FSI^-, the radial distribution functions for $Li^+\cdots$ BTFE (Figure 4c) exhibit only a shallow, broad maximum at $r \approx 2.1$ Å with $g(r) < 0.8$, followed by a diffuse minimum near $r \approx 3.6$ Å. The extent of the solvation shell for different pairs differs more sub - stantially than their interaction strength. The minimum in the radial distribution for FSI^- is located at 3 Å, whereas for DME it is at 2.5 Å, which is explained by the higher coordination capacity of DME to Li^+ due to the stronger donor ability of the ether groups. For BTFE, the minimum at ≈ 3.6 Å confirms the absence of significant direct interaction. Although no substantial first-shell coordination is ob - served for BTFE [8, 36], a minor long-range correlation peak is present at $r > 4$ Å, indicating an indi- rect influence of BTFE on the spatial organization of the electrolyte. These features suggest that BTFE influences the spatial organization of DME and FSI^- indirectly, modulating the local solvation land- scape without forming stable complexes with Li^+. Such behavior aligns with the solvation-structure regulation hypothesis proposed for fluorinated co-solvents in ether-based electrolytes [37].

The analysis of the position, intensity, and shape of radial distributions describing interactions between electrolyte components is reflected in the running coordination number *cn*(*r*), which represents the coordination capacity of the reference atom with respect to Li^+ ions and was calculated by integrating the distribution up to the first minimum (right Y-axis of Figure 4). The coordination number for $Li^+\cdots O^{FSI}$ is ≈1.43, indicating a multidentate binding configuration of FSI^-, where each anion provides more than one oxygen atom for Li^+ coordination. The coordination number for $Li^+\cdots O^{DME}$ is ≈1.7, which is significantly

lower compared to DME-rich systems ($n \approx 3.0$–5.0) and is consistent with the reduced availability of coordinating DME molecules in the equimolar DME/BTFE mixture. For $Li^+\cdots BTFE$, integration yields coordination numbers close to zero, confirming the absence of significant direct Li^+–BTFE interactions. When combining contributions from FSI^- and DME, the total coordination number reaches approximately 3.5, indicating a solvation shell partially dominated by the anion.

For a more detailed investigation of the role of each component as a coordination center within the LiFSI/DME/BTFE electrolyte system, a statistical analysis of the Li^+ coordination environment was performed (Figure 4d). Each configuration was designated with an X-Y-Z label corresponding to the number of FSI^-, DME, and BTFE, respectively, in the first solvation shell (3.00 Å). Specifically, for the local Li^+ environment, the most prevalent configuration is $FSI_3DME_1BTFE_0$ (28.9%), reflecting a strong tendency toward anion-rich solvation, where three FSI^- molecules surround Li^+ together with one DME molecule. Several other FSI^--rich motifs also appear with significant frequency: $FSI_2DME_2BTFE_0$ (14.7%) and $FSI_4DME_1BTFE_0$ (12.9%), forming the second and third most populated environments. Together, these states reinforce the picture of extensive ion pairing, as Li^+ is rarely coordinated with fewer than two anions in the system. Interestingly, only one configuration – $FSI_3DME_1BTFE_1$ – includes BTFE directly in the coordination sphere, and even then its frequency remains minimal, emphasizing the negligible coordinating capacity of BTFE. This tendency underscores the competition between anion association and solvation by DME molecules. The predominant presence of multi-anion aggregates reflects strong ion-pairing interactions, indicating that Li^+ in this electrolyte exists predominantly in highly associated states. This defines the ion transport mechanism in the LiFSI/DME/BTFE system, where Li^+ transport occurs predominantly through mixed solvation complexes $Li^+(FSI^-)_n(DME)_m$ with dominant participation of FSI^-, while BTFE serves as a diluent that influences the structural organization of the electrolyte indirectly, without forming direct coordination bonds with Li^+.

Ion cluster population analysis in LiFSI/BTFE/DME system

The analysis of ionic cluster formation can additionally shed light on the Li^+ transport mechanism in the LiFSI/DME/BTFE electrolyte through understanding how the identified solvation complexes organize into larger ionic aggregates and how this organization affects ionic transport dynamics.

The population analysis of ionic cluster formation is presented in Fig. 5 as a two-dimensional distribution of the number of FSI^- anions as a function of the number of Li^+ cations in each cluster. The probability map, plotted on a logarithmic scale, visualizes the distribution of ionic aggregates in the electrolyte. A key feature of the distribution is the evident predominance of small ionic clusters. The highest occurrence frequencies are concentrated in the region where both n^+ and n^- do not exceed approximately 5, indicating that most ions exist as small, highly dynamic aggregates rather than large cluster structures.

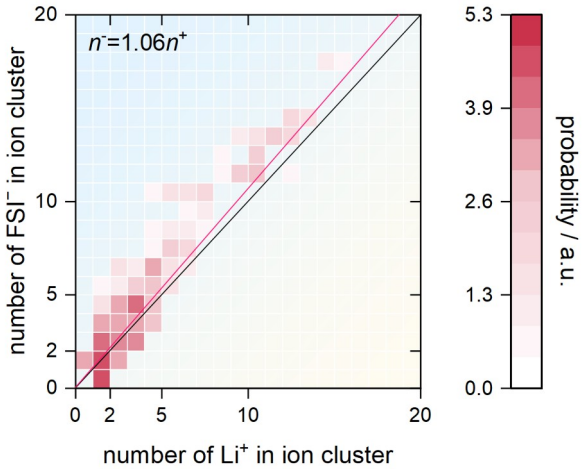


Figure 5. Ion cluster population analysis of FSI^- with respect to Li^+ in the LiFSI/BTFE/DME electrolyte, represented on a logarithmic probability scale. The color map indicates the occurrence frequency of the corresponding $Li^+\cdots FSI^-$ clusters identified along the simulation trajectory. The black diagonal line denotes electrically neutral aggregates ($n^- = n^+$), while the red line, obtained from a first-degree polynomial fit ($n^- = 1.06 \cdot n^+$), indicates a deviation from neutrality toward negatively charged, anion-rich clusters (1.06 > 1). Cluster analysis was performed using a threshold distance criterion between Li^+ and the N/O/F interaction centers of FSI^-.

The black diagonal line in the figure corresponds to the electroneutrality condition ($n^- = n^+$). The data distribution follows this neutrality line with a high degree of accuracy, demonstrating that the overwhelming majority of clusters remain charge-balanced. The linear fit, shown in red, yields a relationship of $n^- = 1.06 \cdot n^+$, indicating a slight deviation from ideal neutrality. The coefficient exceeding unity by only 6% indicates a weak enrichment of clusters with FSI^- anions, suggesting a somewhat higher propensity of anions for association compared to Li^+ cations. However, this deviation is minimal and does not lead to a substantial change in the overall neutral character of the ionic aggregates.

The dominance of small, near-neutral clusters defines the nature of the ionic transport mechanism in the LiFSI/DME/BTFE electrolyte. Although the coordination environment analysis revealed the predominance of highly associated solvation complexes $Li^+(FSI^-)_3(DME)_1$, the cluster population analysis demonstrates that these local complexes do not combine into extended ionic networks. In contrast to high-salt-concentration systems where the formation of large higher-order aggregates is observed, this system exhibits limited aggregation. The main contribution comes from free Li^+ ions and small neutral pairs, while the formation of large aggregates ($n^+ + n^- > 10$) is virtually absent. This phenomenon is due to the effective solvation of both ion types by DME and BTFE solvent molecules, which prevent excessive ionic association at the mesoscopic level.

The weak anion enrichment of clusters ($n^- = 1.06 \cdot n^+$) correlates with the coordination environment analysis results, where mixed solvation complexes with an FSI^- /DME ratio of ≈ 3:1 are dominant. This quantitative agreement between the local coordination structure and cluster distribution confirms that the observed solvation complexes $Li^+(FSI^-)_n(DME)_m$ represent the primary transport units, which remain relatively isolated and do not form extensive cluster domains. Li^+ cations are preferentially coordinated by oxygen-containing groups of DME, which promotes stabilization of solvation complexes and prevents their further aggregation. Meanwhile, FSI^- anions demonstrate a somewhat higher tendency to form weak associates, which is reflected in the minimal excess of anions in the clusters.

The results of the ionic cluster population analysis combined with coordination environment data provide compelling evidence that Li^+ transport in the LiFSI/DME/BTFE electrolyte occurs predominantly through a vehicular mechanism involving small solvation complexes, rather than through structural diffusion in extended cluster domains. The nanoscale structural organization of the electrolyte is characterized by the predominance of small, weakly associated ionic species. The minimal formation of large charged aggregates ensures high mobility of Li^+ charge carriers, as the ions remain in the form of discrete solvation complexes $Li^+(FSI^-)_n(DME)_m$ and are not bound in extended cluster domains. Charge transport occurs through diffusion of these solvated complexes as unified transport units, which ensures efficient ionic transport while maintaining the dynamic nature of the solvation shell. The role of BTFE as a diluent is to create spatial separation between solvation complexes, preventing their aggregation and maintaining high mobility of the transport units.

The structural characteristics of clusters reflect only the static aspect of ionic organization; to complement the analysis with a dynamic component and determine the nature of ion motion on different time scales, Van Hove function analysis is subsequently applied.

Space-time Analysis of Li^+ Transport via the Van Hove Correlation Functions

To quantitatively characterize dynamics of Li^+ transport and confirm the proposed transport mechanism, Van Hove function analysis was performed, which allows tracking the evolution of ion distribution over time and determining the characteristic scales of ionic transport.

The analysis of the self-correlation part of the Van Hove function, representing the temporal evolution of the probability of individual Li^+ ion displacement relative to its initial position, is presented in Figure 6A. The probability distribution of Li^+ displacement demonstrates characteristic temporal evolution. At short time intervals (dark purple curves, $0–3 \cdot 10^6$ fs), the distribution is characterized by a pronounced sharp peak at small distances (~1–2 Å) with a maximum displacement probability of approximately 178 arbitrary units, indicating predominantly localized ion motion within their first coordination shell. As the observation time increases (transition from purple to red and yellow curves), the intensity of the main peak decreases and its maximum shifts to larger distances, reaching ~ 2–3 Å at times ~ $8–10 \cdot 10^6$ fs. Simultaneously, an extended tail of the distribution forms, extending to 6–8 Å, indicating the realization of long-range ion displacements.

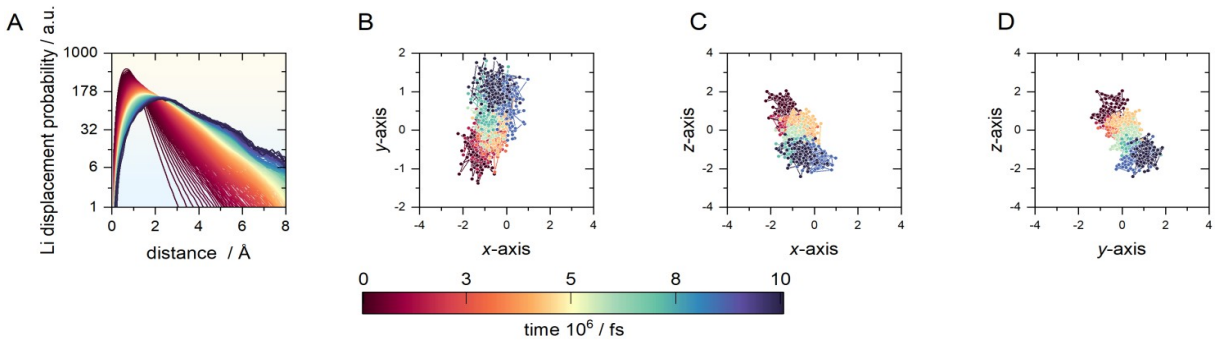


Figure 6. Illustration of Li^+ transport dynamics in the 1 M LiFSI BTFE/DME (1:1) electrolyte. (**A**) Self-part of the van Hove correlation function describing the probability distribution of individual Li^+ displacements over time. (**B–D**) Two-dimensional projections of a representative single Li^+ trajectory in the (**B**) *xy*-, (**C**) *xz*-, and (**D**) *yz*-planes. Color coding indicates the simulation time (fs), highlighting the temporal evolution and spatial confinement of Li^+ motion along the trajectory.

A more detailed investigation of the distribution shape reveals characteristic features of the transport mechanism. In contrast to continuous diffusive motion, where the distribution would have a Gaussian form, the observed distribution demonstrates pronounced asymmetry with a long tail toward larger distances. This indicates that Li^+ transport occurs not through continuous diffusion but through intermittent motion with alternating periods of localization and relatively rapid jumps (hopping-type mechanism). Li^+ ions remain localized within a certain coordination environment for significant time intervals, after which discrete jumps occur over distances of 6–8 Å, corresponding to transition to a new solvation state.

For a more detailed understanding of the spatial organization of Li^+ trajectories, Fig. 6B-D present two-dimensional projections of an individual cation trajectory in the *xy*, *xz*, and *yz* planes, respectively, with color coding by simulation time. The trajectories demonstrate an intermittent character with the formation of discrete spatial clusters. By focusing on the displacement of a single arbitrary cation rather than on averaged characteristics, the heterogeneity of dynamics can be more clearly revealed. The color coding (from dark blue for early times through yellow to red for late stages) visualizes the sequence of positions occupied by the ion. In all three projections, the formation of spatially separated clusters of points of the same color is observed, indicating that the ion spends significant time in limited local regions (~2–3 Å) before moving to the next localized region. Transitions between such regions occur as jumps over distances of ~4–6 Å.

The observed behavior indicates a predominantly hopping transport mechanism. During localization periods, the ion performs limited oscillatory motion within ~2 Å. The dominant contribution to long-range transport is made by jumps between localized regions, which occur through overcoming an energy barrier. This process is realized as activated hops, which explains the intermittent character of the trajectories and the presence of a long tail in the Van Hove function distribution.

Thus, the totality of Van Hove function data convincingly demonstrates that Li^+ transport in the LiFSI/DME/BTFE electrolyte is realized predominantly through a hopping mechanism (structural diffusion). Ions reside in local solvation environments for discrete time intervals, after which they perform activated hops to new coordination positions. Long-range transport occurs through a series of such hops over distances of 4–8 Å, which ensures efficient Li^+ movement through the electrolyte.

Diffusive Behavior and Transport Properties of LiFSI/DME/BTFE Electrolyte

Numerical assessment of the mobility of all system components was performed through calculation of self-diffusion coefficients based on mean square displacement (*MSD*). For quantitative assessment of diffusion, self-diffusion coefficients were determined from the slope of the mean square displacement (*MSD*) curves of each component in the long-time diffusive regime (Fig. 7).

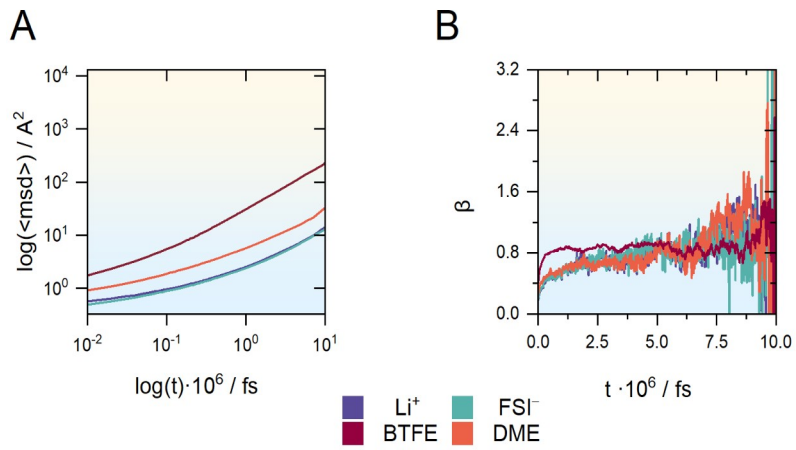


Figure 7. Illustration of transport of electrolyte constituents, represented by (**A**) mean-squared displacement and (**B**) time evolution of β parameter quantifying diffusion behavior.

Figure 7A shows the mean square displacement of all components on a logarithmic scale, where the linear behavior in the long-time regime confirms diffusive motion. In this approach, the slope of the *MSD* curves provides a direct measure of particle mobility. The calculation of *D* was carried out in the time range between 4 and 7 ps, where the system reaches the diffusive regime. In this time range, the coefficient β, characterizing the type of diffusive motion, reaches a value close to 1, as shown in Figure 7B, confirming the establishment of a linear diffusive regime for all electrolyte components. The convergence of β to unity for all species at times beyond 4–7 ps indicates the transition from ballistic to diffusive regime.

The self-diffusion coefficients of all major components − Li^+, DME, BTFE, and FSI^- − were extracted from the *MSD* analysis, and the results are presented in Table 10.

Table 10. The self-diffusion coefficients of the electrolyte 1M LiFSI DME/BTFE (1:1) constituents.

Component systems	Self-diffusion coefficient $(D)\cdot 10^{12}$/ m²/s
Li^+	2.00
FSI^-	1.98
DME	4.22
BTFE	35.30

The obtained data demonstrate that neutral co-solvent molecules (BTFE) diffuse significantly faster than ionic species. The observed mobility order is BTFE > DME > $Li^+ \approx FSI^-$. Specifically, BTFE exhibits the highest self-diffusion coefficient, approximately 17–18 times higher than the ion coefficients, which is likely due to weak interactions with Li^+ and exclusion from the first solvation shell, as established in the *RDF* analysis. DME diffuses approximately twice as fast as Li^+ or FSI^-, reflecting its role as a coordinating solvent participating in the formation of solvation complexes.

Analysis of the data presented in Figure 4 allows establishing a direct connection between the structural features of the system revealed in the RDF and coordination environment analysis and its dynamic behavior. Li^+ and FSI^- exhibit the lowest diffusion coefficients, consistent with strong ionic association and partially anion-dominated solvation revealed in the coordination environment analysis.

Conclusions

Molecular dynamics simulations of the 1M LiFSI/DME/BTFE (1:1) electrolyte revealed a unique solvation structure characterized by the predominance of anion-enriched aggregates. The most prevalent Li^+ coordination configuration, $FSI_3DME_1BTFE_0$ (28.9%), demonstrates that BTFE is completely excluded from the first solvation shell ($cn \approx 0$) and functions as a non-coordinating diluent. Cluster population analysis confirms the dominance of small, weakly charged aggregates

($n^- = 1.06 \cdot n^+, n^+ + n^- < 5$), preventing the formation of extended ionic networks.

Li^+ transport in this electrolyte proceeds predominantly via a hopping mechanism with alternating periods of localization (~2 Å) and activated jumps over distances of 4 – 8 Å. Van Hove function analysis revealed the intermittent nature of motion with solvation shell reorganization. Nearly identical diffusion coefficients for Li^+ ($2.00 \cdot 10^{-12}$ m²/s) and FSI^- ($1.98 \cdot 10^{-12}$ m²/s) indicate persistent ion pairing, while BTFE exhibits 17 – 18 times higher mobility due to the absence of coordination interactions.

The obtained results establish design principles for fluorinated ether electrolytes: spatial dilution by non-coordinating solvents prevents excessive ionic aggregation while ensuring efficient charge transport through small dynamic solvation complexes. The identified hopping mechanism with low reorganization barriers, enabled by small cluster size, provides a foundation for optimizing high-voltage lithium batteries.

Acknowledgements

The authors are grateful to the Ministry of Education and Science of Ukraine for financial support within the framework of basic funding. Computer calculations were performed using the computing resource *Dell EMC PowerEdge R740 supercomputer* of the Center for Collective Use of Scientific Equipment "*Laboratory of Micro- and Nano-Systems, New Materials and Technologies*" of the Ministry of Education and Science of Ukraine at the V.N. Karazin Kharkiv National University and also *Azzurra* HPC *center*, Université Côte d'Azur, Nice, France. Additional computational resources were provided by the *Bebop* high-performance computing cluster operated by the Laboratory Computing Resource Center at Argonne National Laboratory.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest

Authors Contributions: All authors have contributed equally to this work.

References

1. Wang, H., et al., *Liquid electrolyte: The nexus of practical lithium metal batteries.* Joule, 2022. **6**(3): p. 588-616. https://doi.org/10.1016/j.joule.2021.12.018
2. Zhou, J., et al., *Advanced Liquid Electrolyte Design for High-Voltage and High-Safety Lithium Metal Batteries.* Advanced Energy Materials, 2025. **15**(34): p. 2502654. https://doi.org/10.1002/aenm.202502654
3. Zhang, J.-G., et al., *Lithium Metal Anodes with Nonaqueous Electrolytes.* Chemical Reviews, 2020. **120**(24): p. 13312-13348. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00275
4. Tan, S., et al., *Review on Low-Temperature Electrolytes for Lithium-Ion and Lithium Metal Batteries.* Electrochemical Energy Reviews, 2023. **6**(1): p. 35. https://doi.org/10.1007/s41918-023-00199-1
5. Liu, J., et al., *Pathways for practical high-energy long-cycling lithium metal batteries.* Nature Energy, 2019. **4**(3): p. 180-186. https://doi.org/10.1038/s41560-019-0338-x
6. Deng, K., et al., *Nonflammable organic electrolytes for high-safety lithium-ion batteries.* Energy Storage Materials, 2020. **32**: p. 425-447. https://doi.org/10.1016/j.ensm.2020.07.018
7. Yu, Z., et al., *Rational solvent molecule tuning for high-performance lithium metal battery electrolytes.* Nature Energy, 2022. **7**(1): p. 94-106. https://doi.org/10.1038/s41560-021-00962-y
8. Holoubek, J., et al., *Electrolyte Design Implications of Ion-Pairing in Low-Temperature Li Metal Batteries.* Energy & Environmental Science, 2022. **15**(12): p. 4969-4981.https://doi.org/10.1039/D1EE03422G
9. Zhao, Y., et al., *Electrolyte engineering via ether solvent fluorination for developing stable nonaqueous lithium metal batteries.* Nature Communications, 2023. **14**(1): p. 299. https://doi.org/10.1038/s41467-023-35934-1
10. Cao, X., et al., *Effects of fluorinated solvents on electrolyte solvation structures and electrode/electrolyte interphases for lithium metal batteries.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2021. **118**: p. e2020357118. https://doi.org/10.1073/pnas.2020357118
11. Tran, T.N., et al., *Enhancing Cycling Stability of Lithium Metal Batteries by a Bifunctional Fluorinated Ether.* Advanced Functional Materials, 2024. **34**(42): p. 2407012. https://doi.org/10.1002/adfm.202407012
12. Chen, S., et al., *High-Efficiency Lithium Metal Batteries with Fire-Retardant Electrolytes.* Joule, 2018. **2**(8): p. 1548-1558. https://doi.org/10.1016/j.joule.2018.05.002

13. Li, X., et al., *Weakly Solvating Electrolytes for Lithium and Post -Lithium Rechargeable Batteries: Progress and Outlook.* Advanced Energy Materials, 2025. 15(25): p. 2501272. https://doi.org/10.1002/aenm.202501272
14. Xiang, J. and Y.-C. Lu, *Ether-Based High-Voltage Lithium Metal Batteries: The Road to Commercialization.* ACS Nano, 2024. **18**(16): p. 10726-10737. https://doi.org/10.1021/acsnano.4c00110
15. He, S., et al., *A self-assembly capsule-like solvation structure electrolyte for lithium metal batteries.* Materials Today Energy, 2025. **48**: p. 101759. https://doi.org/10.1016/j.mtener.2024.101759
16. Hasan, R. and D. Datta, *Computational Study of Li+ Solvation Structures in Fluorinated Ether, Non-Fluorinated Ether, and Organic Carbonate-Based Electrolytes at Low and High Salt Concentrations* , 2025. **4**: p. 1049-1066. https://doi.org/10.1039/D5YA00154D
17. Li, G.-X., et al., *Enhancing lithium-metal battery longevity through minimized coordinating diluent.* Nature Energy, 2024. **9**: p. 1-11. https://doi.org/10.1038/s41560-024-01519-5
18. Han, H.-B., et al., *Lithium bis(fluorosulfonyl)imide (LiFSI) as conducting salt for nonaqueous liquid electrolytes for lithium-ion batteries: Physicochemical and electrochemical properties.* Journal of Power Sources, 2011. **196**(7): p. 3623-3632. https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2010.12.040
19. Schweigart, P., et al., *On the Viability of Lithium Bis(fluorosulfonyl)imide as Electrolyte Salt for Use in Lithium -Ion Capacitors.* Batteries & Supercaps, 2023. **6**(9): p. e202300226.https://doi.org/10.1002/batt.202300226
20. Zhang, G., et al., *A bifunctional fluorinated ether co-solvent for dendrite-free and long-term lithium metal batteries.* Nano Energy, 2022. **95**: p. 107014. https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2022.107014
21. Yu, Z., et al., *Simulation Guided Molecular Design of Hydrofluoroether Solvent for High Energy Batteries.* Journal of Materials Chemistry A, 2024. **12**(10): p. 6294-6301.https://doi.org/10.1039/D3TA07670A
22. Yuan, X., et al., *Design principles of fluoroether solvents for lithium metal battery electrolytes unveiled by extensive molecular simulation and machine learning.* Journal of Energy Chemistry, 2025. **102**: p. 52-62. https://doi.org/10.1016/j.jechem.2024.10.021
23. Thompson, A.P., et al., *LAMMPS - a flexible simulation tool for particle-based materials modeling at the atomic, meso, and continuum scales.* Computer Physics Communications, 2022. **271**: p. 108171. https://doi.org/10.1016/j.cpc.2021.108171
24. Yeh, I.-C. and G. Hummer, *System-Size Dependence of Diffusion Coefficients and Viscosities from Molecular Dynamics Simulations with Periodic Boundary Conditions.* The Journal of Physical Chemistry B, 2004. **108**(40): p. 15873-15879. https://doi.org/10.1021/jp0477147
25. Dodda, L.S., et al., *LigParGen web server: an automatic OPLS-AA parameter generator for organic ligands.* Nucleic Acids Research, 2017. **45**(W1): p. W331-W336. https://doi.org/10.1093/nar/gkx312
26. Hou, T., et al., *The Solvation Structure, Transport Properties and Reduction Behavior of Carbonate-Based Electrolytes of Lithium-Ion Batteries.* Chemical Science, 2021. **12**(44): p. 14740-14751. https://doi.org/10.1039/D1SC04265C
27. Asthagiri, D.N. and T.L. Beck, *MD Simulation of Water Using a Rigid Body Description Requires a Small Time Step to Ensure Equipartition.* Journal of Chemical Theory and Computation, 2024. **20**(1): p. 368-374. https://doi.org/10.1021/acs.jctc.3c01153
28. Nosé, S., *A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods.* The Journal of Chemical Physics, 1984. **81**(1): p. 511-519. https://doi.org/10.1063/1.447334
29. Hoover, W., *Canonical Dynamics: Equilibrium Phase-Space Distributions.* Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys., 1985. **31**: p. 1695. https://doi.org/10.1103/PhysRevA.31.1695
30. Martyna, G.J., D.J. Tobias, and M.L. Klein, *Constant pressure molecular dynamics algorithms.* The Journal of Chemical Physics, 1994. **101**(5): p. 4177-4189. https://doi.org/10.1063/1.467468
31. Martyna, G.J., M.L. Klein, and M. Tuckerman, *Nosé–Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics.* The Journal of Chemical Physics, 1992. **97**(4): p. 2635-2643. https://doi.org/10.1063/1.463940
32. Brehm, M. and B. Kirchner, *TRAVIS - A Free Analyzer and Visualizer for Monte Carlo and Molecular Dynamics Trajectories.* Journal of Chemical Information and Modeling, 2011. **51**(8): p. 2007-2023. https://doi.org/10.1021/ci200217w

33. Cohen, O., et al., *SolvationAnalysis: A Python toolkit for understanding liquid solvation structure in classical molecular dynamics simulations.* Journal of Open Source Software, 2023. **8**: p. 5183. https://doi.org/10.21105/joss.05183
34. Maginn, E.J., et al., *Best Practices for Computing Transport Properties 1. Self-Diffusivity and Viscosity from Equilibrium Molecular Dynamics [Article v1.0].* Living Journal of Computational Molecular Science, 2018. **1**(1): p. 6324. https://doi.org/10.33011/livecoms.1.1.6324
35. Hansen, J.-P. and I. McDonald, *Theory of Simple Liquids: With Applications to Soft Matter: Fourth Edition.* Theory of Simple Liquids: With Applications to Soft Matter: Fourth Edition, 2013 , Oxford: Academic Press. 636.
36. Jiang, L.-L., et al., *Inhibiting Solvent Co-Intercalation in a Graphite Anode by a Localized High-Concentration Electrolyte in Fast-Charging Batteries.* Angewandte Chemie International Edition, 2020. **60**: p.1-6 https://doi.org/10.1002/anie.202009738
37. Li, G.X., et al., *Fine-Tuning Li-Ion Solvation Structure by Enhanced Solvent-Diluent Interactions for Long-Cycling Lithium Metal Batteries.* Advanced Energy Materials, 2025. **15**: p. 2405680. https://doi.org/10.1002/aenm.202405680

Received 11.09.2025 *Accepted 23.10.2025* *Published 30.12.2025*

К. С. Дікарєва[*], В. Коверга[†‡], О. М. Калугін[*]. Локальна структура та механізм транспорту Li^+ в електроліті LiFSI/DME/BTFE за даними молекулярно-динамічного моделювання.

[*] Навчально-науковий інститут Хімії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна
[†] Кафедра хімічної інженерії, Університет Іллінойсу в Чикаго, Чикаго, США
[‡] Відділ матеріалознавства, Національна лабораторія Аргонн, Лемонт, США

Фторовані етерні електроліти є перспективним напрямом для підвищення ефективності та безпечності літієвих акумуляторів, однак молекулярні механізми, що визначають транспорт Li^+ у таких системах, досі недостатньо зрозумілі. З метою з'ясування сольватаційної структури було проведено моделювання методом молекулярної динаміки електроліту 1 M LiFSI у суміші 1,2-диметоксиетану (DME) та біс(2,2,2-трифлуороетил)етеру (BTFE) у співвідношенні 1:1.

Отримані результати показують сольватаційну специфічність: йони Li^+ переважно формують аніон-насичені агрегати типу $FSI_3DME_1BTFE_0$ (28.9%), а не класичні структури з розділенням розчинників; при цьому фторований BTFE повністю витіснений із першої координаційної сфери, попри рівні молярні кількості у системі. Аналіз дифузії демонструє суттєвий контраст у дифузійній здатності компонентів − BTFE рухається у 17–18 разів швидше за йонні види. Кореляційна функція Ван Хофа показує, що перенесення Li^+ реалізується не шляхом безперервної дифузії, а через стрибки між локалізованими областями.

Кластерний аналіз свідчить, що структуру електроліту визначають невеликі, слабкозаряджені агрегати, що узгоджується з ефективним перенесенням заряду в системі. Отримані на молекулярному рівні дані формують принципи раціонального дизайну фторованих етерних електролітів із покращеною йонною провідністю.

Ключові слова: *електроліти для літій-іонних акумуляторів, молекулярно-динамічне моделювання, стрибковий механізм транспорту, кластеризація йонів, фторовані етери, сольватаційна структура.*

Конфлікт інтересів: *Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Внесок авторів: *Всі автори зробили рівний внесок у цю роботу.*

Надіслано до редакції 11.09.2025 *Прийнято до друку 23.10.2025* *Опубліковано 30.12.2025*

https://doi.org/10.26565/2220-637X-2025-45-02 ISSN 2220-637X
УДК: 544.165+577.322

COMPARATIVE EVALUATION OF COMPUTATIONAL METHODS FOR MODELING SARS-COV-2 SPIKE PROTEIN RBD - ANTIBODY COMPLEXES

V. O. Morozova[a,*†], M. V. Prud[b,*†], A. Kyrychenko[c,*‡]

[*]*V.N. Karazin Kharkiv National University, Education and Research Institute of Chemistry, 4 Svobody sq., Kharkiv 61022, Ukraine*
[†]*Enamine Ltd., Winston Churchill Street 78, Kyiv 02094, Ukraine*
[‡]*Institute of Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine, 60 Nauky ave., 61072 Kharkiv, Ukraine*

a) v.moroz.ukraine@gmail.com https://orcid.org/0009-0006-9615-5980
b) mykyta.prud@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-0051-8104
c) a.v.kyrychenko@karazin.ua https://orcid.org/0000-0002-6223-0990

Computational modeling of protein-protein interactions (PPIs) is a high priority because it is essential for understanding nearly all cellular functions and for addressing the limitations of time-consuming experimental methods. This approach is crucial for drug discovery, as it enables rapid identification of disease targets, the design of therapeutics that modulate PPIs, and the simulation of interactions under realistic, crowded cellular conditions. The SARS-CoV-2 Spike protein's Receptor-Binding Domain (RBD) is the crucial region that directly engages the human ACE2 receptor to initiate infection. Therefore, studying the RBD and its interactions with neutralizing antibodies is paramount for understanding immune protection, assessing the threat posed by viral variants, and guiding the design of effective vaccines and antibody-based therapeutics. Here, we evaluated the performance of several computational tools for modeling complexes between the SARS-CoV-2 Spike protein receptor-binding domain (RBD) and various neutralizing antibodies. Recent breakthroughs in computational chemistry have moved beyond traditional protein-protein docking towards various generative methods and co-folding tools that predict a protein's 3D structure and binding poses from its sequence. Therefore, this motivates us to compare the performance of traditional docking methods, such as pyDockWEB and ClusPro, with that of novel, promising AI-driven tools, such as AlphaFold 3, Boltz-2, Protenix, and Chai-1. All these methods were systematically evaluated for their ability to reproduce the 3D structures of known Spike RBD-antibody complexes. We found that traditional docking tools, such as ClusPro and pyDockWeb, perform well at capturing correct protein-protein interactions for relatively small antibodies with well-defined interaction interfaces, but fall short at reproducing more complex protein-protein assemblies. AlphaFold 3 performs best at reproducing the 3D structures of the five studied RBD-antibody complexes among the four AI-driven prediction tools considered. Our study sheds light on understanding protein-protein interactions and provides a practical guide for accurate modeling of viral Spike protein RBD-antibody interactions.

Keywords: *protein folding, protein-protein interaction, molecular docking, AlphaFold, artificial intelligence.*

Introduction

Understanding protein-protein interactions is essential in designing selective and highly specific antibody, capable of binding to a unique antigen. Computational modeling these interactions helps identifying the structure of specific complexes between antibody and antigen, like between a lock and key, which further "tags" the invader for destruction by other immune cells or neutralizes it directly, providing long-term immunity after infections or vaccinations [1-3]. Therefore, prediction of the 3D structure of protein-protein complex opens up opportunities for developing novel therapies at low computational costs [4-6].

The Spike (S) protein of SARS-CoV-2 is a large, club-shaped trimeric glycoprotein on the virus's surface. It enables infection by binding to host ACE2 receptors, allowing viral entry and fusion [7]. The S protein has two domains: S1, which mediates virus entry via its receptor-binding domain (S-RBD) binding to the host receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), and S2, which facilitates viral membrane fusion. It is the main target for vaccines and antibodies and forms the characteristic "corona" of the virus (see Figure 1a). Therefore, understanding how potent neutralizing monoclonal antibodies recognize the Spike protein is pivotal for developing new vaccines and antibody drugs. Although numerous efforts have been made to develop antibody-based vaccines and therapeutics, the emergence of new SARS-CoV-2 lineages has marked a new phase in this COVID-19 pandemic. Sev-

© Morozova V. O., Prud M. V., Kyrychenko A., 2025
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.

eral reports have suggested that these virus variants contain multiple genetic mutations in the S-RBD, which may change the shape of the S-RBD or interfere with how neutralizing antibodies recognize and bind to it, thereby potentially reducing the effectiveness of these antibodies [8].

Advancements in computational tools for biomolecular interactions are shifting from traditional, physics-based simulations towards novel "co-folding" architectures and geometric deep learning approaches. As of 2025, models that treat protein-ligand (PLI) and protein-protein interactions (PPI) as a unified structural prediction problem rather than two separate steps of folding and docking dominate the field.

In this study, we performed comparative evaluation of the performance of several computational tools for modeling complexes between the SARS-CoV-2 Spike protein RBD and various neutralizing antibodies utilizing web-based tools for molecular docking (pyDockWEB, ClusPro) as well as novel generative neural network models (AlphaFold 3, Boltz-2, Chai-1, Protenix).

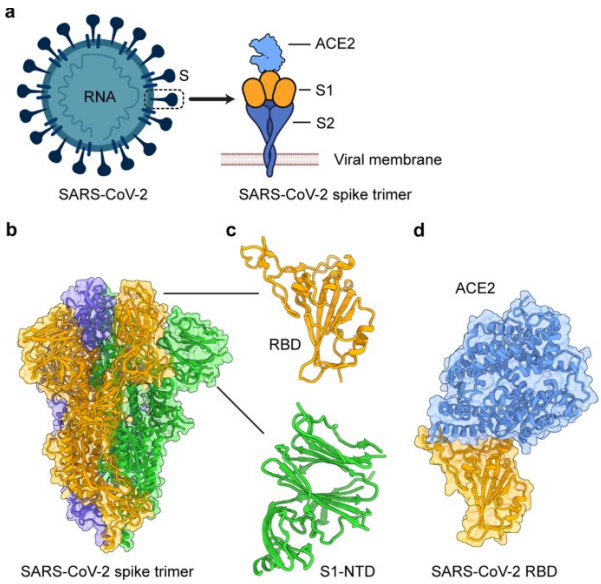


Figure 1. Structure of the SARS-CoV-2 spike (S) protein. (*a*) Schematic diagram of the SARS-CoV-2 virion and its S protein. (*b*) Cryo-EM structure of the S protein trimer (PDB 6VXX). The three subunits are color-codded by *orange*, *green*, and *blue*. (c) Detailed views of the receptor-binding domain (RBD) and N-terminal domain (NTD) in the S1 subunit. (d) Crystal structure of the SARS-CoV-2 RBD in complex with human ACE2 (PDB 6M0J). Human ACE2 is colored in *light blue*. Adopted with permission from [9].

Computational Methods

To model antibody-antigen complex structures, we used a docking protocol implemented in the PIPER programme and integrated into the ClusPro server [10]. The main methodological approach was the use of a specialised asymmetric potential ADARS (asymmetric Decoys as the Reference State), which accounts for the specific asymmetry of interfaces, where tyrosine, tryptophan and phenylalanine residues are much more common in the antibody paratope than in the antigen epitope. The process involved exhaustive global sampling of billions of conformations using a fast Fourier transform (FFT) approach, after which the 1,000 lowest-energy structures were subjected to RMSD clustering to identify the most populated clusters representing energy minima. The final models, defined as the centres of these clusters, were energy-minimised using the CHARMM force field to eliminate steric overlaps. This combined approach allows the identification of structures close to native ones, even without a priori information on the locations of CDR sites that determine complementarity [10-11].

Another classic tool for predicting the structure of protein-protein complexes used in this work was the pyDockWEB web server, based on a rigid docking algorithm [12]. The process of generating conformations (sampling) was carried out using a parallel implementation of the FTDock programme, which performs a global search in translational and rotational space by discretising molecules on orthogonal grids. To optimise fast Fourier transform (FFT) calculations, the grid size *n* was selected ac-

cording to the requirements of the FFTW library, which provides significant acceleration without loss of accuracy. The obtained models were ranked using the pyDock scoring function (version 3), primarily evaluates interactions based on electrostatics and desolvation energy with limited contribution from Van der Waals energy [12].

AlphaFold 3 was employed as a diffusion-based generative framework to predict the three-dimensional structures of biomolecular complexes, including protein–protein interactions [13]. The model processes interacting entities through a unified representation, synthesizing primary sequence data with learned structural priors [14]. This prediction task is performed as a denoising diffusion process, in which initially perturbed atomic coordinates are iteratively refined to reach physically plausible conformations. Its architecture integrates attention-based neural networks with geometric constraints, facilitating the simultaneous modeling of intra- and inter-molecular dynamics [15-16]. Evolutionary context, derived from multiple sequence alignments (MSAs), was incorporated during refinement when available. To rank the resulting complexes, model confidence was quantified using the predicted TM-score (pTM) and interface TM-score (ipTM), combined into a single aggregate metric.

Boltz-2 (version 2.2.0) served as an alternative diffusion-based generative model, utilizing a formulation conceptually similar to AlphaFold 3. This method maps interacting protein chains within a shared geometric coordinate system, applying successive denoising steps to transform stochastic initial states into energetically favorable assemblies. By explicitly accounting for inter-chain spatial orientations, Boltz-2 enables high-fidelity interface reconstruction without requiring rigid-body docking as a precursor. The diffusion-based sampling enabled exploration of diverse interaction geometries, guided by evolutionary data when applicable. Predicted complexes were ranked based on confidence indices derived from structural consistency and interface precision. In this study, predictions were generated via the TamarindBio web service (https://app.tamarind.bio/boltz) with both diffusion samples and recycling steps set to 10 [17-18].

Chai-1 (version 0.6.2) was utilized as a diffusion-based model optimized for the structural characterization of biomolecular assemblies and protein–protein interfaces [19]. The model facilitates the transition of perturbed conformations into coherent complex structures through an iterative denoising mechanism within a common geometric framework. This explicit modeling of inter-chain dependencies allows for accurate interface prediction independent of predefined docking poses. Evolutionary information was integrated to guide structural refinement, while the generative nature of the diffusion process enabled sampling of multiple plausible binding modes. Ranking was performed using internal metrics of global coherence and interface quality. Inference was performed using the TamarindBio service (https://app.tamarind.bio/chai), with 10 diffusion samples and 10 recycling steps [19].

Protenix is a trainable, open-source PyTorch implementation inspired by AlphaFold 3, designed for high-accuracy biomolecular structure prediction. The framework aims to provide an accessible, extensible research platform for developing and evaluating generative models in computational structural biology. Complexes were prioritized using internal confidence scores reflecting both structural stability and interface fidelity. Predictions were obtained using the implementation hosted on the TamarindBio web platform (https://app.tamarind.bio/protenix) [20].

The PyMOL Molecular Graphics System, Version 3.0 Schrödinger, LLC was used for visualization and RMSD analysis.

Results and discussion

The long-standing paradigm of traditional protein-protein docking, based on physics-based simulations that require a priori knowledge of the experimental 3D structure of each protein, is rapidly shifting towards various generative methods and co-folding tools that predict the protein's 3D structure and binding poses from protein sequences alone. Therefore, we compared two traditional web-based docking tools, such as PyDockWEB and ClusPro, with novel AI-driven approaches, such as AlphaFold 3, Boltz-2, Protenix, and Chai-1. All these conventional and generative methods were systematically evaluated against experimentally resolved Spike RBD-antibody structures summarized in Figure 2.

Benchmarking set of SARS-CoV-2 Spike protein RBD complexes with various neutralizing antibodies

As of January 2025, experimental structures of the SARS-CoV-2 S-protein/RBD complexes with neutralizing antibodies (NAbs) revealed up to a total of 540 PDB entries [21]. Therefore, our benchmark set comprised four representative SARS-CoV-2 S-RBD complexes with NAbs deposited by December 2024. These PDB entries were most likely used in the training sets of the evaluated AI-driven prediction tools. The PDB entry 9LAE was deposited after January 2025 and represents a new structure beyond the ML template datasets.

The crystal structure of CR3022, a neutralizing human antibody previously isolated from a convalescent SARS patient in complex with the SARS-CoV-2 S-protein RBD (3.1-Å resolution) was considered (Figure 2a). CR3022 recognizes a highly conserved epitopes of SARS-CoV-2 and SARS-CoV [22].

Other two examples are given by the co-crystal structures of neutralizing antibodies, CC12.1 and CV30 (see Figures 2b and 2c), which were previously isolated from a SARS-CoV-2–infected patient and were shown to be specific for the RBD [23-24].

The X-ray crystal structure of the human neutralizing antibody nCoV617 fragment in complex with the SARS-CoV-2 S-RBD (2.51 Å resolution) was identified from an isolated antibody derived from convalescent plasma (PDB: 7E3O) [25]. The crystal structure revealed that nCoV617 mainly binds to the back of the "ridge" of the RBD receptor and possesses common binding residues with ACE2, as shown in Figure 2d.

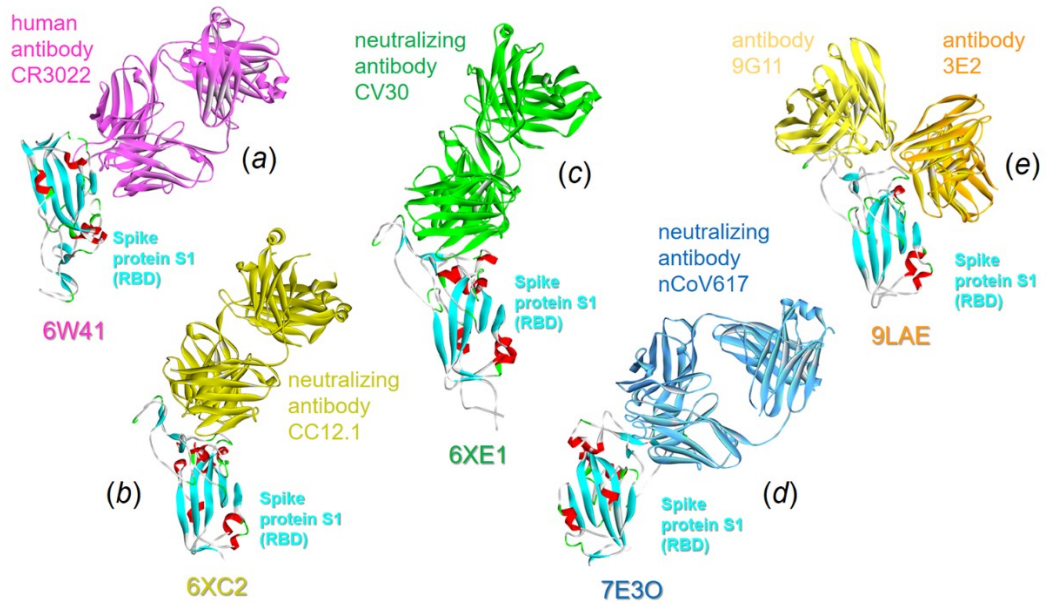


Figure 2. Crystal structure of SARS-CoV-2 receptor binding domain in complex with various neutralizing antibodies: (a) human antibody CR3022 (6W41) [22], (b) neutralizing antibody CC12.1 (6XC2) [23], (c) neutralizing antibody CV30 (PDB: 6XE1) [24], (d) neutralizing antibody nCoV617 (PDB: 7E3O) [25], (e) two antibodies 9G11 and 3E2 (PDB: 9LAE) [26].

Finally, we also included the recently deposited cryo-EM structure of the S-RBD complex (3.46 Å resolution) (Figure 2e), which combines "antibody cocktail" composed of new 9G11 antibody with the previously reported 3E2 one that broaden the neutralization spectrum against new variants of SARS-CoV-2 [26].

Traditional protein-protein docking

Traditional protein-protein docking tools, such as pyDockWEB, HADDOCK, and ClusPro, are controllable, interpretable, computationally efficient for screening, and can integrate experimental data directly. These tools have long been used by structural biologists and medicinal chemists as precise, tunable instruments for computational studies of complex protein-protein architectures. In our comparative evaluation, we benchmarked the performance of two of these tools – ClusPro and pyDockWEB in reproducing the available 3D-structure of the selected RBD-antibody complexes (see Figure 2).

As shown in Figure 3, the ClusPro reproduces complex structures with fairly high accuracy — the average backbone RMSD does not exceed 2.0 Å. The only exception is the crystal structure of 9LAE, a non-classical biomolecular complex that demonstrates simultaneous binding of the spike protein to two antibodies at once; the error relative to the crystal structure exceeds 10 Å. Such good performance of conventional methods in this metric can be explained by the fact that these methods use already known crystal structures as input, and in the process of protein-protein docking, only amino acid residues at the site of protein contact undergo conformational changes.

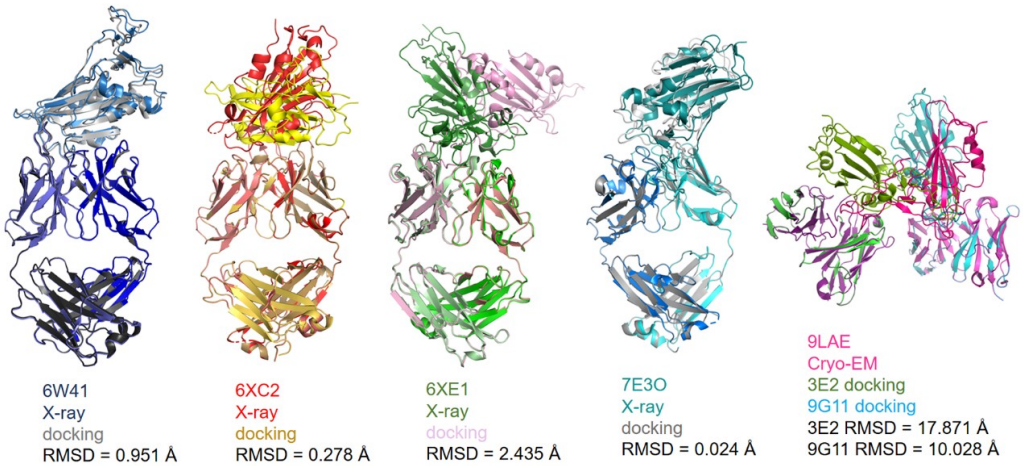


Figure 3. Performance of ClusPro in reproducing the 3D-structure across the studied RBD-antibody complexes. The overlap shows color-coded comparison of the experimental X-ray or Cryo-EM data and computed 3D-structure.

As with the previous method, pyDockWeb, for similar reasons, demonstrates quite good performance on this metric. However, minor differences are also present — some biomolecular complexes are reproduced better compared to the previous method (7E3O), while others are significantly worse (6XE1). Such differences between classical methods can be explained by their slightly different approaches. At the same time, the non-classical crystal structure 9LAE is reproduced poorly.

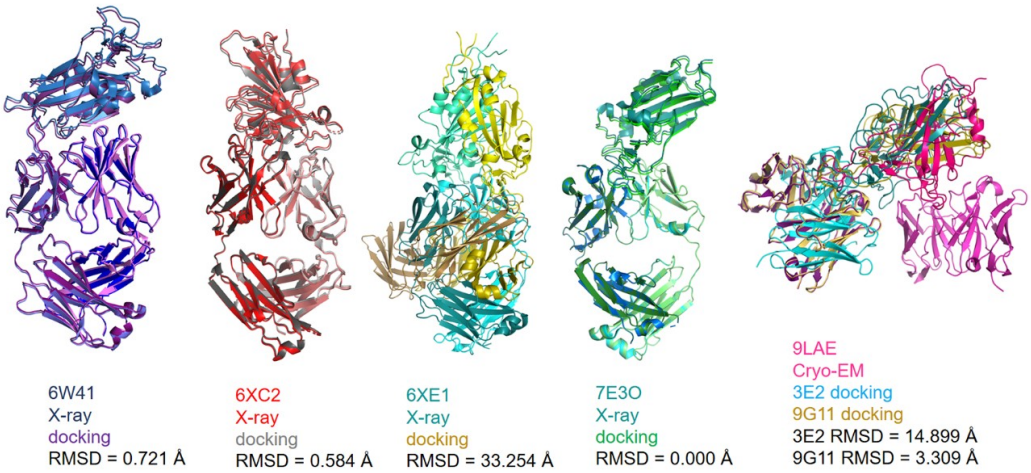


Figure 4. Performance comparison of pyDockWeb in reproducing the 3D-structure across the five studied RBD-antibody complexes.

A quantitative comparison of the two classical protein-protein docking methods is summarized in Table 1. The first obvious advantage of pyDockWeb is the availability of a docking score, which can also be used to assess the accuracy of the reconstructed structure (the simulated structure of 6XE1, which has the highest RMSD value, also has the highest docking score (-21.435 kcal/mol).

Table 1. Comparison of molecular docking of the 3D-structure of the Spike protein – antibody complexes using different web-tools.

Metrics	PDB: 6W41	PDB: 6XC2	PDB: 6XE1	PDB: 7E3O	PDB: 9LAE	
					antibody 3E2	antibody 9G11
ClusPro						
RMSD (Å)[a]	0.951	0.278	2.435	0.024	17.871	10.028
pyDockWeb						
RMSD (Å)[a]	0.721	0.584	33.254	0.000	14.899	3.309
Total Energy (kcal/mol)	-45.884	-32.247	-21.435	-40.578	-41.700	-38.012

[a] – RMSD was calculated with respect to the corresponding X-Ray structure

Generative neural network methods for protein-protein folding and interactions

Recent breakthroughs have moved past simple "lock-and-key" docking to dynamic, data-driven pose and affinity prediction. Unlike traditional docking, which requires a pre-determined protein structure, various generative methods and co-folding tools predict the protein's 3D structure and the binding poses simultaneously. The appearance of these tools is the most significant paradigm shift in 2024–2025, so that in addition to conventional protein-protein docking methods, we also compared the performance of new generative methods based on neural network and artificial intelligence approaches [27]. A total of four methods, such as AlphaFold3, Boltz-2, Protenix, and Chai-1, were also compared.

The first considered method was AlphaFold 3 from DeepMind, whose authors were awarded the Nobel Prize in Chemistry in 2024. Unlike AlphaFold 2, this model is capable of uniformly predicting the structures of complex biomolecular complexes, including protein-protein, protein-DNA/RNA, and protein-ligand interactions, as well as taking into account ions and chemical modifications [16]. The use of a diffusion approach and updated architecture has significantly improved the accuracy of intermolecular contact modeling, making AlphaFold 3 a powerful tool for fundamental research, structural interpretation of biological processes, and applied problems in modern medicinal chemistry and CADD [14].

As shown in Figure 5, AlphaFold3 reproduced the structures of the first two complexes almost perfectly, with errors relative to the crystal structures of less than 0.5 Å in both cases. The third and fourth complexes were modeled with significantly lower accuracy. However, it should be noted that, unlike classical methods, these structures were generated from scratch, leading to error accumulation, among other things, due to structural differences outside the area of interest.

Similar to previous methods, the results of modeling the non-classical complex represented by PDB: 9LAE system also yielded the highest RSMD error rates.

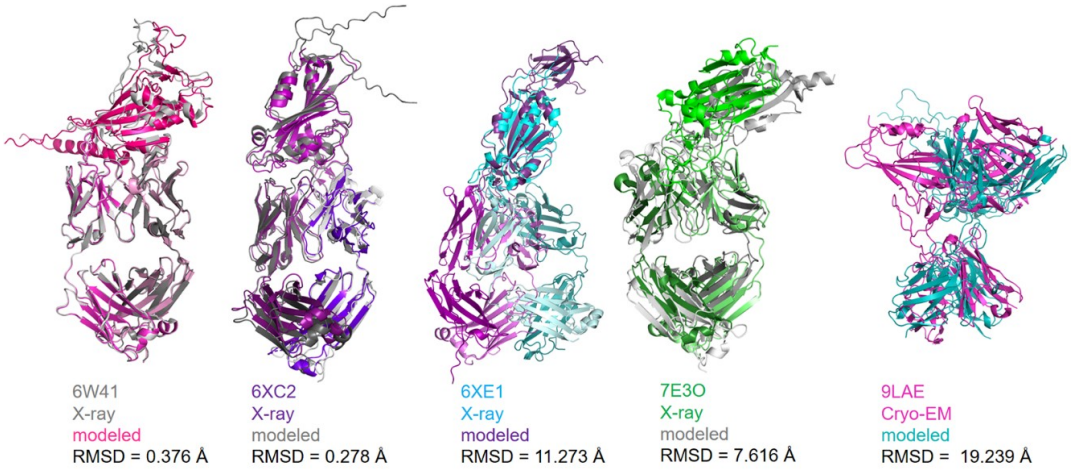


Figure 5. Performance comparison of AlphaFold 3 in reproducing the 3D-structure across the five benchmarked RBD-antibody complexes.

Chai-1 is a multimodal foundation model for molecular structure prediction that achieves state-of-the-art performance across diverse benchmarks, enabling unified modeling of proteins, small molecules, DNA, RNA, glycosylations, and other biomolecular entities [19]. Figure 6 shows the structure-prediction results of the studied systems using this tool. It can be seen that, similarly to AlphaFold 3, the first two structures were reproduced with significantly higher accuracy compared to the others. However, the RMSD errors in the computed results are significant: 11.5 and 4.0 Å. During visual analysis, it becomes clear that the high error values in the modeling of these two systems accumulated due to the effect described above, which is caused by the method's fundamental principles of operation — the generative model. For the next three systems, high RMSD values are a logical consequence of the incorrect reproduction of experimental X-ray structures.

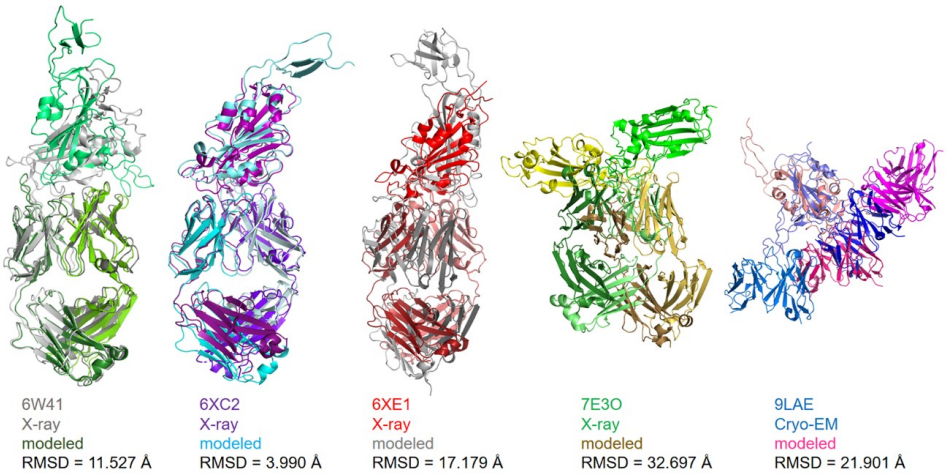


Figure 6. Performance comparison of Chai-1 in reproducing the 3D-structure of the benchmarked RBD-antibody complexes.

Boltz-2 is an advanced AI-based fundamental modeling tool that simultaneously predicts 3D structures of protein-ligand complexes and evaluates their binding affinity in a single GPU-accelerated workflow. It combines structure and affinity in a single process, returning both 3D structural coordinates with confidence metrics and estimates of the probability and strength of molecule binding, making it highly effective for virtual screening, ligand optimization, and drug discovery tasks compared to traditional physical simulations [18]. In addition, Boltz-2 is also capable of modeling protein-protein interactions, protein-RNA interactions, and other interactions. However, for such complex systems, it is not capable of predicting binding probability and efficiency.

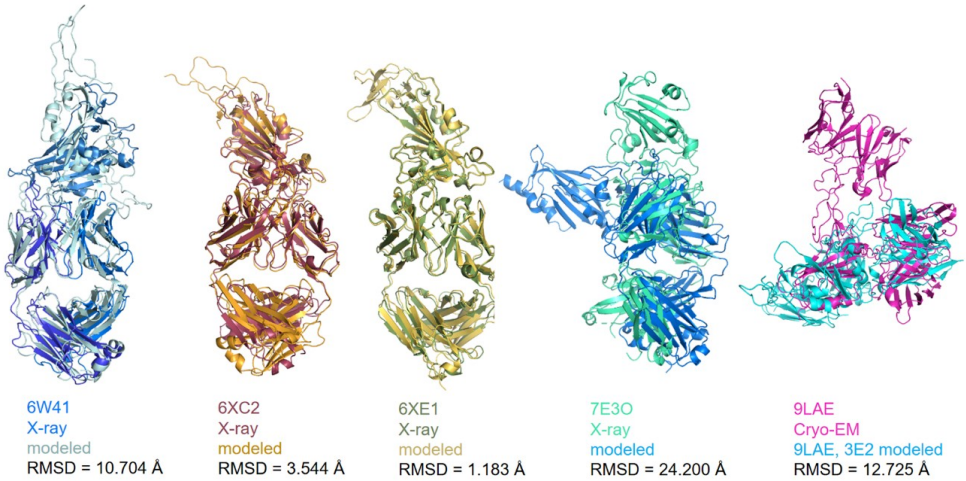


Figure 7. Performance comparison of Boltz-2 in reproducing the 3D-structure of the benchmarked RBD-antibody complexes.

All these features are outlined in Figure 7 for the comparison of the Boltz-2 evaluation of our benchmarked set of the protein-protein complexes. Except of the two structures 6XC2 and 6XE1, the prediction for other complexes suffered from large RMSD exceeding 10 Å.

Protenix is an open-source PyTorch reproduction and extension of AlphaFold 3; it predicts full 3D atomic coordinates for proteins, nucleic acids, small molecules, and their complexes, with support for constraint-guided modeling and lightweight variants, offering reproducible code, model weights, and flexible deployment while achieving strong performance across diverse structure prediction benchmarks.

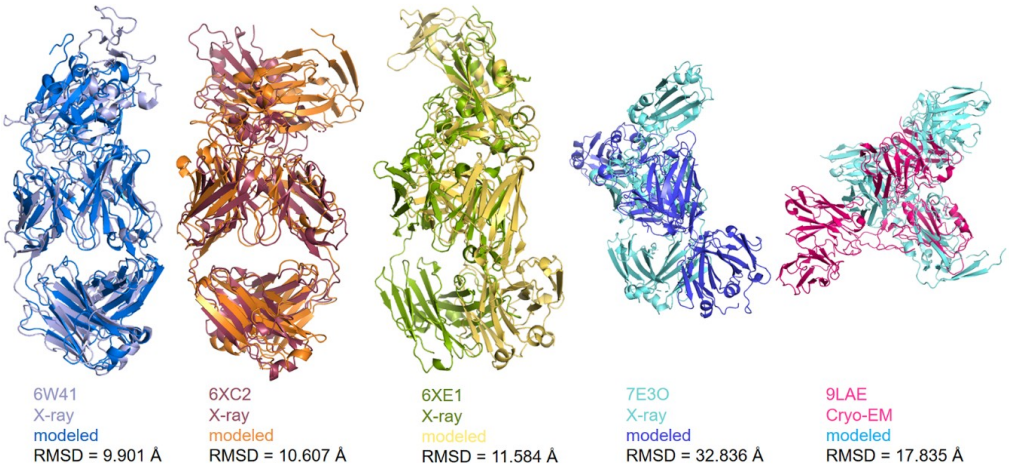


Figure 8. Performance comparison of Protenix in reproducing the 3D-structure across the five studied RBD-antibody complexes.

Backbone RMSD is often known to be dominated by large errors in flexible regions (like loops) and can misrepresent the quality of a well-predicted core or interface. These features are clearly observed in Figures 3-8.

Different generative tools employ distinct internal strategies to estimate prediction confidence, relying on tool-specific confidence, aggregate, or ranking scores. While these scores are designed to reflect model reliability, their definitions and underlying assumptions differ substantially between methods, complicating direct comparison. While internal confidence metrics are generally expected to correlate with structural accuracy, the strength and consistency of this relationship vary across tools and remain insufficiently quantified. To systematically assess how reliably these scores reflect actual model quality (as measured by RMSD), we introduce an independent metric, *Factor V*, that captures the agreement between the ranking-based confidence proposed by the tool and the structure-based real accuracy, as measured by RMSD after aligning the model with an X-ray structure. This unified framework enables an objective evaluation of tools` confidence score reliability, and facilitates cross-tool comparison. The main question is how well internal scoring schemes align with true structural performance.

Therefore, to compare the reliability of tools we defined a unified metric, *Factor V* by Eq. 1, which quantifies the agreement between the confidence derived from the model's predicted ranking score *(C)* and the confidence derived from the normalized RMSD *(R)*. *Factor V* closer to 1 indicates higher reliability, meaning the agreement between promised by the tool quality of the model (ranking score) and real RMSD that we obtained by alignment of the model to X-ray structure.

$$Factor\ \ V = 1 - |C - R| \tag{1}$$

where:

- *C* - is the confidence derived from the model's predicted by the tool ranking score.
- *R* - is the confidence derived from the normalized RMSD, reflecting real structural accuracy.

Both parameter *C* and *R* are mapped to a comparable [0, 1] scale using a sigmoid transformation, allowing direct comparison and computation among *Factor V*. The sigmoid function (logistic function), denoted σ, and is defined as (Eq. 2):

$$\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}} \tag{2}$$

The sigmoid function (x) maps both the normalized deviation of the ranking score and normalized RMSD into the interval [0, 1], providing comparable confidence measures for evaluating model reliability.

The confidence from Ranking score C is computed as:

$$C = \sigma\left(\frac{S_{\text{rank}} - T_{\text{conf}}}{\alpha}\right) \tag{3}$$

- T_{conf} is the confidence threshold defines the minimal acceptable ranking score. $T_{\text{conf}} = 0.6$ defines the minimum acceptable ranking score for a prediction to be considered high-confidence.
- $\alpha = 0.05$ controls the steepness of the sigmoid function, ensuring a smooth transition around the threshold. α determines the sensitivity of the sigmoid transformation.
- $S_{\text{rank}} = 0.8\text{ipTM} + 0.2\text{pTM}$, ranking score S_{rank} is a weighted combination of ipTM and pTM, reflecting the overall predicted model quality. This weighting emphasizes the importance of inter-chain contacts (ipTM) in evaluating model reliability while still accounting for overall structural accuracy (pTM). pTM (predicted Template Modeling score) is a measure of the predicted overall structural accuracy of a protein model compared to a reference structure. The pTM score ranges from 0 to 1, where higher values indicate better agreement with the expected 3D fold. ipTM (inter-chain predicted Template Modeling score) is a variant of pTM that specifically evaluates inter-chain interactions in multimeric protein complexes. ipTM also ranges from 0 to 1, with higher scores indicating more accurate predicted inter-chain contacts.

C represents the soft confidence obtained from the model's predicted ranking score, normalized relative to the confidence threshold T_{conf} and scaled by α to control the steepness of the sigmoid function.

The RMSD-based confidence (R) is calculated as Eq. 4:

$$R = \sigma\left(\frac{T_{\text{RMSD}} - \text{RMSD}_{\text{norm}}}{\beta}\right) \tag{4}$$

where the normalized RMSD is defined by Eq. 5:

$$\text{RMSD}_{\text{norm}} = \frac{\log(1+\text{RMSD})}{1+\text{RMSD}_{\max}} \tag{5}$$

- RMSD = 35 sets the normalization range.
- $T_{\text{RMSD}} = 0.5$ defines the threshold for structural accuracy.
- $\beta = 0.05$ controls the steepness of the sigmoid function for RMSD-based confidence.

$\text{RMSD}_{\text{norm}}$ scales the observed RMSD values logarithmically and normalizes them relative to the maximum observed RMSD, ensuring comparability across proteins. This normalization ensures comparability of RMSD values across proteins and scales them for the sigmoid transformation.

R represents the confidence associated with structural accuracy, obtained by applying a sigmoid transformation to the deviation of normalized RMSD from its threshold T_{RMSD}, scaled by β.

To visualize and evaluate method reliability, a 2×2 confusion matrix was constructed using the thresholds T_{conf} and T_{RMSD}:

	RMSD bad	RMSD good
Ranking score bad	TN	FP
Ranking score good	FN	TP

- Rows correspond to predicted confidence: good (≥0.6) or bad (<0.6).
- Columns correspond to structural accuracy: RMSD ≤ 0.5 (good) or >0.5 (bad).

- Each cell contains predictions in that category, and the mean *Factor V* per cell summarizes how well predicted confidence aligns with actual structural accuracy.

High *Factor V* in the TP cell indicates that high-confidence predictions are structurally accurate, whereas low *Factor V* in FP or FN cells highlights over- or underestimation of reliability.

This framework provides a quantitative and visual assessment of prediction reliability across proteins and allows comparison between different structure prediction methods.

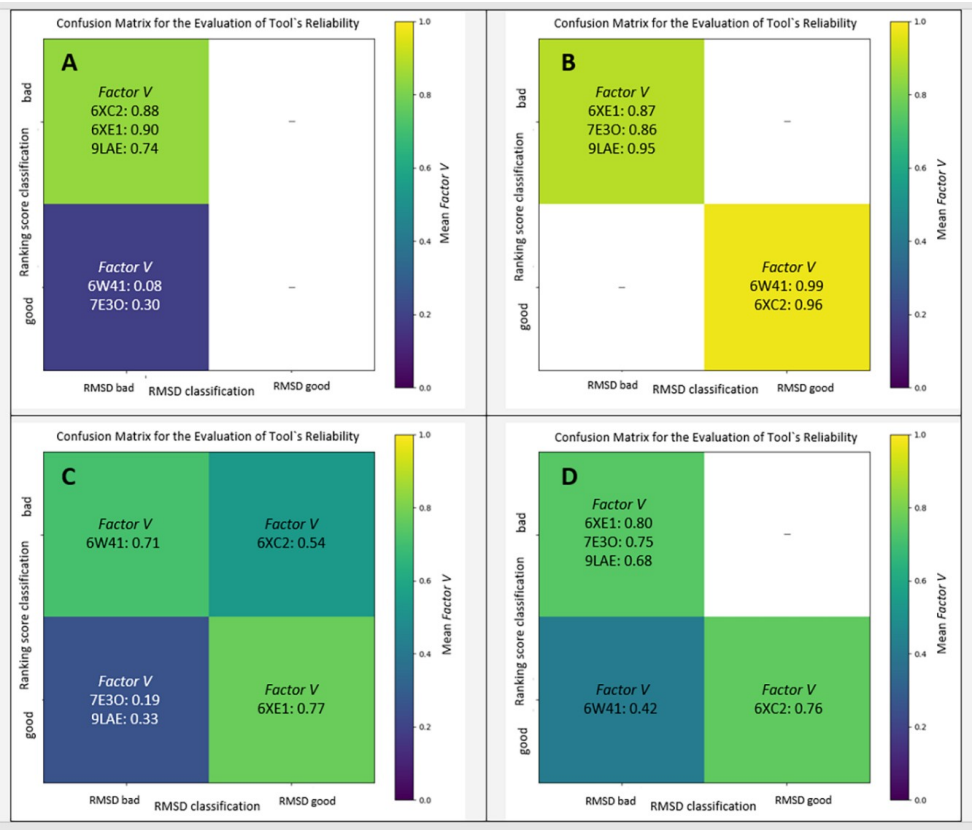


Figure 9. Confusion matrixes for the performance evaluation of four different generative tools. (A) Protenix, (B) AlphaFold 3, (C) Boltz-2, (D) Chai-1.

Figure 9 summarizes the reliability of the four studied AI-driven tools for predicting the 3D-structures of the benchmarked set of RBD-antibody complexes and the agreement between their scores and the quality represented by RMSD. Protenix exhibits a pronounced mismatch between Ranking score and structural accuracy. High *Factor V* values are predominantly observed in the Ranking score bad / RMSD bad quadrant, while structures classified as Ranking score good / RMSD bad show low *Factor V*. This indicates that the internal Ranking score does not reliably reflect true structural quality, limiting its usefulness as a confidence metric. AlphaFold 3 demonstrates strong agreement between Ranking score and RMSD. Nearly all predictions fall into the Ranking score good / RMSD good quadrant with consistently high *Factor V* values, indicating that the Ranking score serves as a robust and reliable proxy for structural accuracy. Boltz-2 shows a broadly distributed pattern across all four quadrants, reflecting partial decoupling between Ranking score and RMSD. Moderate *Factor V* values in mismatched classification cells suggest limited discriminative power of the Ranking score, although some predictive value is retained. Chai-1 displays moderate concordance between Ranking score and RMSD. Elevated *Factor V* values are observed in both correctly and incorrectly classified regions, indicating a tendency toward confident predictions that are not consistently associated with high structural accuracy. Consequently, the Ranking score provides only a partial indicator of model reliability.

All these findings suggest that in terms of *Factor V* metric, AlphaFold 3 over performed all other three models. AlphaFold 3 exhibits the highest consistency between internal confidence metrics and structural accuracy. In contrast, Protenix and Boltz-2 show weaker alignment, while Chai-1 occupies an intermediate position in terms of Ranking score reliability.

Table 2. Computational metrics for predicting the 3D structure of the Spike protein RBD – antibody complexes across five different systems.

Metrics	PDB: 6W41	PDB: 6XC2	PDB: 6XE1	PDB: 7E3O	PDB: 9LAE
Boltz-2					
RMSD (Å)[a]	10.625	11.704	1.183	1.789	12.725
pTM	0.6408	0.6450	0.7272	0.7081	0.7106
ipTM	0.5410	0.5533	0.6435	0.6653	0.6205
Ranking score	0,56	0,57	0,66	0,67	0,64
Factor V	0.71	0.54	0.77	0.19	0.33
Chai-1					
RMSD (Å)[a]	11.481	10.894	17.179	5.317	21.901
pTM	0.7268	0.8366	0.64677	0.6547	0.6565
ipTM	0.59248	0.7817	0.50268	0.51918	0.5392
Ranking score	0,62	0,79	0,53	0,55	0,56
Factor V	0.42	0.76	0.80	0.75	0.68
Protenix					
RMSD (Å)[a]	9.834	32.144	11.584	4.699	17.835
pTM	0.79	0.61	0.6035	0.677	0.6119
ipTM	0.737	0.4866	0.4725	0.6347	0.5312
Ranking score	0,75	0,51	0,50	0,64	0,55
Factor V	0.08	0.88	0.90	0.30	0.74
AlphaFold 3					
RMSD (Å)[a]	0.322	1.869	11.866	7.569	19.331
pTM	0.85	0.79	0.61	0.62	0.53
ipTM	0.82	0.75	0.49	0.53	0.43
Ranking score	0,83	0,76	0,51	0,55	0,45
Factor V	0.99	0.96	0.87	0.86	0.95

[a] – Backbone RMSD was calculated with respect to the corresponding X-Ray structure

Conclusions and Future Perspectives

Understanding protein-protein interactions (PPIs) is essential to advancing the discovery of lab-made antibodies for vaccines and disease treatment. Experimental methods for determining PPIs are often slow and expensive, which has driven significant efforts to develop novel computational approaches in this field. This is why modeling PPIs is becoming an important tool for developing therapies for cancer, autoimmune diseases, and infections [28-30]. In recent years, the theoretical prediction of PPIs has reached a critical turning point. The field has moved from simply predicting "if" two proteins interact to structure-aware co-modeling, where the 3D geometry of the interface is predicted alongside the interaction itself [31-32].

Systematic comparison of reproducibility of five experimentally resolved Spike RBD-antibody structures using different computational approaches revealed that traditional docking tools, such as ClusPro and pyDockWeb, performed well in capturing correct protein-protein interaction mapping for relatively small antibodies with well-defined interaction interfaces, as seen for the cases of 6W41, 6XC2, and 7E3O in Figures 3 and 4. However, rigid-body docking, which uses fixed protein shapes and lacks internal protein flexibility, hampers the performance of these tools for larger three-protein assemblies, such as the case of 9LAE.

Among four AI-driven prediction tools, AlphaFold 3 performs best at reproducing the 3D structures of the studied RBD-antibody complexes. AlphaFold 3 perfectly reproduced the 3D structures of the five RBD-antibody complexes, except for 9LAE. In terms of common RMSD criteria and the integrated *Factor V* metrics (Table 2), AlphaFold 3 outperformed other tools, such as Chai-1 and Protenix, for most of the studied complexes. Surprisingly, Botlz-2, which belongs to a family of models that emerged quickly after AF3's release, performed worse than its parent model, as evidenced by Figure 9 and Table 2. However, it should also be noted that Botlz-2 is not a mere clone of AF3. It was designed primarily for protein-ligand mapping, introducing some architectural innovations [18] that might alter its performance for PPIs.

Among five considered RBD-antibody complexes (see Figure 2), the structure 9LAE imposed some computational challenges for all benchmarked computational tools. While most tools captured the tertiary structure, predicting the correct PPIs remains beyond their current capability.

Finally, our findings suggest that while AI-guided methods are revolutionizing the field by providing astonishingly fast and often accurate predictions, traditional docking tools remain indispensable for hypothesis testing, detailed interaction analysis, and workflow integration where human insight and control are paramount. In last years, the development of SARS-CoV-2 Spike RBD complexes has moved toward variant-proof and computational-first design [8, 21]. Therefore, future perspective of modern computational pipelines of PPIs will combine both, using AI for rapid initial sampling and traditional methods for refinement and scoring.

Authors Contribution

V. O. Morozova and M. V. Prud have contributed equally to this work.

Acknowledgements

A.K. acknowledges the base financial support by the Ministry of Education and Science of Ukraine.

References

1. McDonnell R. T., Henderson A. N., Elcock A. H. Structure prediction of large rnas with AlphaFold 3 highlights its capabilities and limitations. *J. Mol. Biol.* **2024**, *436* (22), 168816. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2024.168816
2. Kondo H. X., Takano Y. Structure comparison of heme-binding sites in heme protein predicted by AlphaFold 3 and AlphaFold 2. *Chem. Lett.* **2024**, *53* (8), upae148. https://doi.org/10.1093/chemle/upae148
3. He X.-h., Li J.-r., Shen S.-y., Xu H. E. AlphaFold 3 versus experimental structures: Assessment of the accuracy in ligand-bound G protein-coupled receptors. *Acta Pharm. Sinica* **2025**, *46* 1111–1122. https://doi.org/10.1038/s41401-024-01429-y
4. Binder J. L., Berendzen J., Stevens A. O., He Y., Wang J., Dokholyan N. V., Oprea T. I. AlphaFold illuminates half of the dark human proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2022**, *74* 102372. https://doi.org/10.1016/j.sbi.2022.102372
5. Zhai S., Liu T., Lin S., Li D., Liu H., Yao X., Hou T. Artificial intelligence in peptide-based drug design. *Drug Discov. Today* **2025**, *30* (2), 104300. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104300
6. Duma Y., Kyrychenko A. Benchmarking Google DeepMind's AlphaFold 3 performance for protein 3D-structure prediction. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series* **2024**, *43*, 6-25. https://doi.org/10.26565/2220-637X-2024-43-01
7. Yevsieieva L. V., Lohachova K. O., Kyrychenko A., Kovalenko S. M., Ivanov V. V., Kalugin O. N. Main and papain-like proteases as prospective targets for pharmacological treatment of coronavirus SARS-CoV-2. *RSC Adv.* **2023**, *13* (50), 35500–35524. https://doi.org/10.1039/d3ra06479d
8. Chen Y., Zhao X., Zhou H., Zhu H., Jiang S., Wang P. Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Nat. Rev. Immunol.* **2023**, *23* (3), 189-199. https://doi.org/10.1038/s41577-022-00784-3
9. Du L., Yang Y., Zhang X. Neutralizing antibodies for the prevention and treatment of COVID-19. *Cell Mol Immunol* **2021**, *18* (10), 2293-2306. https://doi.org/10.1038/s41423-021-00752-2
10. Kozakov D., Hall D. R., Xia B., Porter K. A., Padhorny D., Yueh C., Beglov D., Vajda S. The ClusPro web server for protein–protein docking. *Nat. Protocols* **2017**, *12* (2), 255-278. https://doi.org/10.1038/nprot.2016.169
11. Brenke R., Hall D. R., Chuang G.-Y., Comeau S. R., Bohnuud T., Beglov D., Schueler-Furman O., Vajda S., Kozakov D. Application of asymmetric statistical potentials to antibody–protein docking. *Bioinformatics* **2012**, *28* (20), 2608-2614. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts493
12. Jiménez-García B., Pons C., Fernández-Recio J. Pydockweb: A web server for rigid-body protein–protein docking using electrostatics and desolvation scoring. *Bioinformatics* **2013**, *29* (13), 1698-1699. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt262
13. Abramson J., Adler J., Dunger J., Evans R., Green T., Pritzel A., Ronneberger O., Willmore L., Ballard A. J., Bambrick J., Bodenstein S. W., Evans D. A., Hung C.-C., O'Neill M., Reiman D.,

Tunyasuvunakool K., Wu Z., Žemgulytė A., Arvaniti E., Beattie C., Bertolli O., Bridgland A., Cherepanov A., Congreve M., Cowen-Rivers A. I., Cowie A., Figurnov M., Fuchs F. B., Gladman H., Jain R., Khan Y. A., Low C. M. R., Perlin K., Potapenko A., Savy P., Singh S., Stecula A., Thillaisundaram A., Tong C., Yakneen S., Zhong E. D., Zielinski M., Žídek A., Bapst V., Kohli P., Jaderberg M., Hassabis D., Jumper J. M. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature* **2024**, *630* (8016), 493-500. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w

14. Pei J., Andreeva A., Chuguransky S., Lázaro Pinto B., Paysan-Lafosse T., Dustin Schaeffer R., Bateman A., Cong Q., Grishin N. V. Bridging the gap between sequence and structure classifications of proteins with alphafold models. *J. Mol. Biol.* **2024**, *436* (22), 168764. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2024.168764
15. Zonta F., Pantano S. From sequence to mechanobiology? Promises and challenges for AlphaFold 3. *Mechanobiol. Med.* **2024**, *2* (3), 100083. https://doi.org/10.1016/j.mbm.2024.100083
16. Weller J. A., Rohs R. Structure-based drug design with a deep hierarchical generative model. *J. Chem. Inf. Model.* **2024**, *64* (16), 6450-6463. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c01193
17. Wohlwend J., Corso G., Passaro S., Reveiz M., Leidal K., Swiderski W., Portnoi T., Chinn I., Silterra J., Jaakkola T., Barzilay R. Boltz-1 democratizing biomolecular interaction modeling. *bioRxiv* **2024**, 2024.11.19.624167. https://doi.org/10.1101/2024.11.19.624167
18. Passaro S., Corso G., Wohlwend J., Reveiz M., Thaler S., Somnath V. R., Getz N., Portnoi T., Roy J., Stark H., Kwabi-Addo D., Beaini D., Jaakkola T., Barzilay R. Boltz-2: Towards accurate and efficient binding affinity prediction. *bioRxiv* **2025**, 2025.06.14.659707. https://doi.org/10.1101/2025.06.14.659707
19. Chai D., Boitreaud J., Dent J., McPartlon M., Meier J., Reis V., Rogozhnikov A., Wu K. Chai-1: Decoding the molecular interactions of life. *bioRxiv* **2024**, 2024.10.10.615955. https://doi.org/10.1101/2024.10.10.615955
20. ByteDance A. M. L. A. I. S. T., Chen X., Zhang Y., Lu C., Ma W., Guan J., Gong C., Yang J., Zhang H., Zhang K., Wu S., Zhou K., Yang Y., Liu Z., Wang L., Shi B., Shi S., Xiao W. Protenix - advancing structure prediction through a comprehensive AlphaFold 3 reproduction. *bioRxiv* **2025**, 2025.01.08.631967. https://doi.org/10.1101/2025.01.08.631967
21. Cofas-Vargas L. F., Mendoza-Espinosa P., Montalvo-Sandoval F. D., Pérez-Rodríguez S., Rauda-Ceja J. A., Hernández-Peralta P., Durán-Vargas A., Trujillo-Roldán M. A., Valdez-Cruz N. A., García-Hernández E. A unified topology-based classification of SARS-CoV-2 RBD neutralizing antibodies systematizes affinity trends across variants. *mAbs* **2025**, *17* (1), 2575083. https://doi.org/10.1080/19420862.2025.2575083
22. Yuan M., Wu N. C., Zhu X., Lee C.-C. D., So R. T. Y., Lv H., Mok C. K. P., Wilson I. A. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* **2020**, *368* (6491), 630-633. https://doi.org/10.1126/science.abb7269
23. Yuan M., Liu H., Wu N. C., Lee C.-C. D., Zhu X., Zhao F., Huang D., Yu W., Hua Y., Tien H., Rogers T. F., Landais E., Sok D., Jardine J. G., Burton D. R., Wilson I. A. Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. *Science* **2020**, *369* (6507), 1119-1123. https://doi.org/10.1126/science.abd2321
24. Hurlburt N. K., Seydoux E., Wan Y.-H., Edara V. V., Stuart A. B., Feng J., Suthar M. S., McGuire A. T., Stamatatos L., Pancera M. Structural basis for potent neutralization of SARS-CoV-2 and role of antibody affinity maturation. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 5413. https://doi.org/10.1038/s41467-020-19231-9
25. Yang M., Li J., Huang Z., Li H., Wang Y., Wang X., Kang S., Huang X., Wu C., Liu T., Jia Z., Liang J., Yuan X., He S., Chen X., Zhou Z., Chen Q., Liu S., Li J., Zheng H., Liu X., Li K., Yao X., Lang B., Liu L., Liao H.-X., Chen S. Structural basis of a human neutralizing antibody specific to the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain. *Microbiology Spectrum* **2021**, *9* (2), e01352-21. https://doi.org/10.1128/Spectrum.01352-21
26. Jiang W., Jiang Y., Sun H., Deng T., Yu K., Fang Q., Ge H., Lan M., Lin Y., Fang Z., Zhang Y., Zhou L., Li T., Yu H., Zheng Q., Li S., Xia N., Gu Y. Structural insight into broadening SARS-CoV-2 neutralization by an antibody cocktail harbouring both NTD and RBD potent antibodies. *Emerging Microbes & Infections* **2024**, *13* (1), 2406300. https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2406300

27. Prud M., Kyrychenko A. Studying ligand-protein interactions in the era of artificial intelligence: Benchmarking Boltz-1 for 3D-structure prediction of biomolecular complexes. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series* **2025**, (44(67)), 57-71. https://doi.org/10.26565/2220-637X-2025-44-06
28. Ivanov V., Lohachova K., Kolesnik Y., Zakharov A., Yevsieieva L., Kyrychenko A., Langer T., Kovalenko S. M., Kalugin O. N. Recent advances in computational drug discovery for therapy against coronavirus SARS-CoV-2. *ScienceRise: Pharm. Sci.* **2023**, 6(46), 4-24. https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290318
29. Xia Y., Wang Y., Wang Z., Zhang W. A comprehensive review of molecular optimization in artificial intelligence-based drug discovery. *Quantitative Biology* **2024**, *12*, 15-29. https://doi.org/10.1002/qub2.30
30. Chen W., Liu X., Zhang S., Chen S. Artificial intelligence for drug discovery: Resources, methods, and applications. *Mol. Therapy. Nucl. Acids.* **2023**, *31,* 691-702. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.02.019
31. Cui J., Yang S., Yi L., Xi Q., Yang D., Zuo Y. Recent advances in deep learning for protein-protein interaction: A review. *BioData Mining.* **2025**, *18* (1), 43. https://doi.org/10.1186/s13040-025-00457-6
32. Hosseini S., Golding G. B., Ilie L. Component puzzle protein–protein interaction prediction. *Briefings in Bioinformatics* **2025**, *26* (6), bbaf685. https://doi.org/10.1093/bib/bbaf685

Received 03.10.2025 *Accepted 17.11.2025* *Published 30.12.2025*

В. О. Морозова*†, М. В. Прудь*†, О. В. Кириченко*‡. Порівняльна оцінка обчислювальних методів для моделювання комплексів рецептор-зв'язуючий домен спайк-білка вірусу SARS-CoV-2 — антитіло.

* Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Навчально-науковий інституту Хімії, майдан Свободи, 4, Харків, 61022, Україна

† Enamine Ltd., вулиця Вінстона Черчилля, 78, Київ 02094, Україна

‡ Інститут хімії функціональних матеріалів, НТК «Інститут монокристалів» НАН України, пр. Науки 60, Харків, 61072, Україна

Комп'ютерне моделювання взаємодій білок-білок (ВББ) є пріоритетним напрямком досліджень і є ключовим для розуміння більшості клітинних процесів, що дозволяє подолати обмеження складних експериментів. Комп'ютерне прогнозування має велике значення для розробки лікарських засобів, оскільки дозволяє швидко визначати мішені при захворюваннях, створювати терапевтичні агенти, що модулюють ВББ, та моделювати взаємодії у реалістичних умовах клітини. Рецептор-зв'язуючий домен (RBD) Спайк білка вірусу SARS-CoV-2 безпосередньо взаємодіє з людським рецептором ACE2 та ініціює проникнення вірусу в клітину. Вивчення цього домену та його взаємодій з нейтралізуючими антитілами є критично важливим для розуміння імунного захисту, оцінки потенційних загроз від нових варіантів вірусу та спрямування розробки ефективних вакцин і антитіло-орієнтованих терапевтичних засобів. У цій роботі ми порівняли ефективність кількох комп'ютерних методів для моделювання комплексів між RBD Спайк білка та різними нейтралізуючими антитілами. Нещодавні досягнення в комп'ютерній хімії виходять за рамки традиційного білок-білкового докінгу в напрямку різних генеративних методів та інструментів ко-фолдингу, які прогнозують 3D-структуру білка та його пози зв'язування на основі його послідовності. Тому метою роботи було порівняння ефективності традиційних методів докінгу, таких як pyDockWEB та ClusPro, з ефективністю нових, перспективних інструментів на основі штучного інтелекту, таких як AlphaFold 3, Boltz-2, Protenix та Chai-1. Всі ці методи були систематично оцінені на предмет їхньої здатності відтворювати 3D-структури відомих комплексів Spike RBD-антитіло. Показано, що традиційні методи докінгу, такі як ClusPro та pyDockWeb, добре відтворюють білок-білкову взаємодію для відносно малих антитіл з чітко визначеними інтерфейсами взаємодії, але не здатні відтворювати складніші білок-білкові комплекси. AlphaFold 3 показав найкращу відтворюваність 3D-структур п'яти досліджених комплексів RBD-антитіло серед чотирьох розглянутих інструментів прогнозування на основі штучного інтелекту. Наше дослідження проливає світло на розуміння білок-білкових взаємодій та надає практичний посібник для точного моделювання взаємодій вірусного шипоподібного білка RBD з антитілами.

Ключові слова: *фолдінг білка, білок-білкова взаємодія, молекулярний докінг, AlphaFold, штучний інтелект.*

Надіслано до редакції 03.10.2025 *Прийнято до друку 17.11.2025* *Опубліковано 30.12.2025*

https://doi.org/10.26565/2220-637X-2025-45-03 ISSN 2220-637X
УДК: 543.1

МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВОДНОГО РОЗЧИНУ ПЕРТЕХНАТ-ІОНА

М. М. Волобуєв[a], А. М. Корогодська[b], А. В. Крамаренко[c], О. В. Сьомкіна[d], Я. В. Колесник[e]

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

a) maksym.volobuyev@karazin.ua https://orcid.org/0000-0001-9779-1176
b) Alla.Korohodska@khpi.edu.ua https://orcid.org/0000-0002-1534-2180
c) andrii.kramarenko@khpi.edu.ua https://orcid.org/0000-0002-5479-7532
d) Olena.Somkina@kname.edu.ua https://orcid.org/0009-0000-8608-1849
e) ykolesnik@karazin.ua https://orcid.org/0000-0002-9569-4556

Проведене моделювання водного розчину пертехнат-іона методом молекулярної динаміки. Було розраховано значення ентальпії сольватації цього іона, функції радіального розподілу, поточні координаційні числа та автокореляційні функції. На підставі проведених розрахунків запропоновано модель розташування молекул води у найближчому оточенні пертехнат-іона. Показано, що молекули води у контексті трансляційної динаміки поводять себе однаково у першій та другій сольватній оболонках та в об'ємі розчину.

Ключові слова: молекулярно-динамічне моделювання, функція радіального розподілу, поточне координаційне число, автокореляційна функція.

Вступ

Вперше з метою діагностування захворювання щитоподібної залози пертехнат-аніон $^{99m}TcO_4^-$ використали в 1961 році [1].

Ізотоп технецію ^{99m}Tc у складі ін'єкції з пертехнатом натрію використовується для сцинтиграфії щитоподібної залози: ізотоп технецію ^{99m}Tc розподіляється організмом і концентрується в щитоподібній залозі. При цьому отримується пряме зображення щитоподібної залози. Так само за допомогою ін'єкції з пертехнатом натрію можна візуалізувати слинні залози і слизові оболонки шлунку [2].

Пряме видалення TcO_4^- з водного розчину ядерного палива є складною й актуальною екологічною проблемою [3-5].

Сучасні методи квантово-хімічного та молекулярно динамічного моделювання активно застосовуються для вивчення взаємодій TcO_4^- у розчині в останні роки [6-9].

Молекулярно-динамічне (МД) моделювання нескінченно розведеного розчину пертехнат-іона дає змогу більш детально описати структуру сольватної оболонки цього іона, визначити її кількісні характеристики (координаційні числа, орієнтацію молекул розчинника навколо пертехнат-іона). Дослідження динаміки самого іона, а також молекул води у його сольватних оболонках, дозволяє визначити коефіцієнти дифузії, що є важливими характеристиками, які у подальшому можуть бути порівняні з експериментальними даними. Опис динаміки пертехнат-іона у водному розчині допоможе зробити перший крок на шляху опису фармакокінетики препаратів на основі технецію.

Деталі моделювання

Був обраний класичний опис міжмолекулярної взаємодії через парні (site-site) потенціали у вигляді суми короткодіючих потенціалів Леннарда-Джонса (12–6) та кулонівської частини:

$$U_{\text{tot}} = \sum_{\text{nonbonded}} \left[4\varepsilon_{ab} \left(-\frac{\sigma_{ab}^{6}}{r^{6}} + \frac{\sigma_{ab}^{12}}{r^{12}} \right) + \frac{q_a q_b}{r} \right] \quad (1)$$

© Волобуєв М. М., Корогодська А. М., Крамаренко А. В., Сьомкіна О. В., Колесник Я. В., 2025
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.

де ε_{ab} та σ_{ab} – параметри потенціалу Леннарда-Джонса, r – відстань між взаємодіючими частинками a та b, q_a і q_b – часткові заряди на атомах молекули.

Для атомів різних типів параметри потенціалу визначаються за правилами Лоренца-Бертло:

$$\sigma_{ab} = \frac{\sigma_{aa} + \sigma_{bb}}{2}, \ \varepsilon_{ab} = \sqrt{\varepsilon_{aa} \cdot \varepsilon_{bb}} \tag{2}$$

Вибір параметрів потенціалу

Оскількі в літературі не знайдено інформації щодо МД-моделювання систем із іоном TcO_4^-, з'явилася потреба в адекватному описі потенціалу міжчастинкових взаємодій для нього. Усі параметри потенціалу, окрім зарядів на атомах, були взяті аналогічними до моделі перхлорат-іону [10]. Заряди на атомах у складі іона були одержані з квантовохімічного розрахунку із використанням пакету Gaussian [11].

Для верифікації отриманих параметрів модельних потенціалів квантовохімічний розрахунок у програмі Gaussian за методикою [12] проводився як для перхлорат, так і пертехнат-іонів. В літературі присутні лише дані для перхлорат-іону (ентальпії сольватації, функції радіального розподілу тощо). При відтворенні цих літературних даних на підставі отриманих з квантовохімічного розрахунку параметрів процедуру одержання зарядів на атомах перхлорат-іона можна вважати коректною, за нею одержували заряди на атомах для пертехнат-іона і використовували у подальшому МД-моделюванні.

На рівні теорії збуджень Меллера-Плессета другого порядку використовувався набір базисних функцій def2QZVP, оскільки базис aug-cc-pVTZ не дозволяє розрахунки з технецієм. Обидва іони мають строго тетраедричну будову.

Таблиця 1. Оптимізована геометрія перхлорат та пертехнат-іонів і заряди на атомах
Table 1. Optimized geometry of perchlorate and pertechnetate ions and charges on atoms

Перхлорат-іон			Пертехнат-іон		
Атом	*q, e*	Відстань, нм	Атом	*q, e*	Відстань, нм
Cl	1.3701	Cl – O: 0.144	Tc	1.9654	Tc – O: 0.175
O	–0.5925	O – O: 0.236	O	–0.7413	O – O: 0.287

Виявлені відмінності у значеннях параметрів для пертехнат-іону, порівняно з перхлоратом, пояснюються головним чином більш великим розміром атому технецію.

Решта параметрів потенціалу Леннарда-Джонса наведена у табл. 2. Оскільки атоми хлору і технецію знаходяться у тетраедричному оточенні атомів оксиґену, їхні параметри σ і ε були взяті однаковими. Параметри σ і ε для атомів оксиґену в обох розглянутих іонах були однаковими і взяті з [10].

Таблиця 2. Параметри потенціалу Леннарда-Джонса для атомів O, Tc і Cl
Table 2. Lennard-Jones potential parameters for O, Tc, and Cl atoms

Атом	σ, нм	ε, кДж/моль
O	0.310	0.3168
Tc	0.486	0.168
Cl	0.486	0.168

Модель пертехнат іону є жорсткою. Це дозволяє ввести систему координат, прив'язану до аніону та аналізувати розташування молекул води у сольватній оболонці. Заряди на атомах є фіксованими.

Методика МД-моделювання

Для визначення термодинамічних, структурних і динамічних властивостей нескінченно розведеного розчину пертехнат-іону у програмному комплексі MDNAES було проведено моделювання наступних систем за температури 25 ºС: 400 молекул H_2O; 1 TcO_4^- + 399 H_2O. Використовували модель води SPC/E [10]. Вона припускає ідеальну тетраедричну форму молекули і містить мінімальну кількість центрів, що суттєво спрощує інтерпретацію отриманих результатів.

Згідно з [13] для води приймали ρ = 997.19 кг/м^3 і ε = 78.3. Параметри потенціалу Леннарда-Джонса для моделі води SPC/E наведено у табл. 3.

Таблиця 3 Параметри потенціалу Леннарда-Джонса для моделі SPC/E
Table 3 Lennard-Jones potential parameters for the SPC/E model

Атом	σ, нм	ε, кДж/моль	*q*, е
Ow	0.3166	0.649	–0.8476
H	–	–	0.4238

У розчині пертехнат-іону аналізували характеристичні вектори, пов'язані з молекулою води. Окрім вектору дипольного моменту (μ) був задіяний додатковий вектор (Main) між атомами H. Ці вектори показані на рис. 1. Міжатомні відстані становили: *d*(O – H) = 0.1 нм, *d*(H – H) = 0.163 нм.

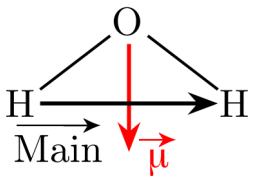


Рис. 1. Будова молекули H_2O і її характеристичні вектори
Fig. 1. Structure of the H_2O molecule and its characteristic vectors

Крок за часом становив 1 фс, моделювання проводилося у NVT ансамблі з використанням термостату Берендсена. Систему врівноважували протягом 50 пс. Властивості розраховували протягом не менше 1000 пс задля накопичення статистики для системи, що містить лише один іон.

Результати та обговорення

Термодинамічні властивості

За допомогою МД-моделювання знайдено значення теплоти випаровування води за формулою:

$$\Delta_{\text{vap}} H = \Delta_{\text{vap}} U + RT\,, \tag{3}$$

яке дорівнює 44.359 кДж/моль, що збігається з експериментальними даними 44.011 кДж/моль [13] з точністю до 0.8 %. Це є абсолютно прийнятним результатом.

Для верифікації модельного потенціалу для пертехнат-іона було визначено ентальпії сольватації іонів ClO_4^- і TcO_4^-. Була окремо змодельована система 1 ClO_4^- + 399H_2O за тією ж методикою, що і система з пертехнат-іоном. Ентальпію сольватації розраховували за формулою [13]:

$$\Delta_{\text{solv}} H = U_{\text{I+M}} - \frac{399}{400} U_{\text{M}} - RT\,. \tag{4}$$

Одержане значення $\Delta_{\text{solv}}H(ClO_4^-)$ = –263 кДж/моль для перхлорат-іона добре узгоджується з літературними даними з ентальпії гідратації у нескінченно розведених розчинах (–246 кДж/моль, [14]). Результати розрахунку для насичених розчинів (–318 кДж/моль, [15]) також вказують на те, що одержане нами значення є прийнятним. Менше за модулем значення $\Delta_{\text{solv}}H(TcO_4^-)$ = –198 кДж/моль для пертехнат-іону пояснюється тим, що більший за розмірами іон гідратується гірше.

Структурні властивості

Структурна організація нескінченно розведеного розчину описується кількома функціями розподілу.

На рис. 2 представлені парні функції радіального розподілу (ФРР) для усіх пар атомів, один з яких належить пертехнат-іону (Tc, O), а другий – молекулі води (H, Ow).

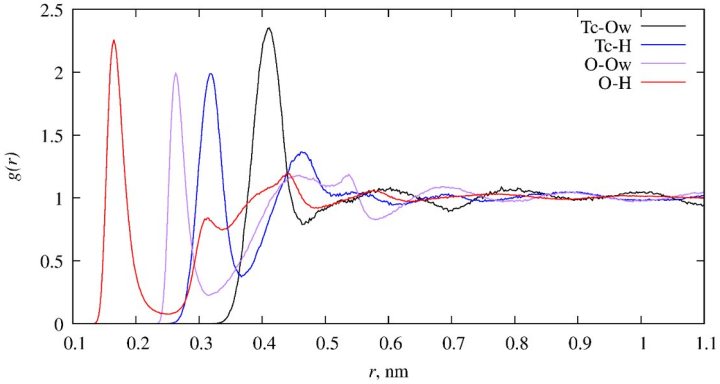


Рис. 2. ФРР для атомів пертехнат-іону у водному розчині
Fig. 2. RDF for pertechnetate ion atoms in aqueous solution

Чітко виражені перші екстремуми (максимум і мінімум) дозволяють виділити першу сольватну оболонку іона. Другий максимум можна ідентифікувати для ФРР (Tc – H), але другий мінімум цієї функції має значення близьке до одиниці. Другі екстремуми для решти ФРР візуально виділяються, але значення функції в них лише незначно відхиляється від одиниці. Виділені нами положення екстремумів на всіх ФРР та значення функції у відповідних точках наведені у табл. 4 і використовуються для подальшого аналізу складу та будови першої сольватної оболонки (ПСО) іона.

Таблиця 4. Характеристики екстремумів розрахованих ФРР
Table 4. Characteristics of the extrema for calculated RDF

ФРР	Положення екстремуму, нм (у дужках – значення ФРР)			
	Max_1	Min_1	Max_2	Min_2
Tc – Ow	0.411 (2.35)	0.463 (0.79)	0.603 (1.08)	0.695 (0.89)
Tc – H	0.319 (1.99)	0.367 (0.37)	0.462 (1.37)	0.601 (0.95)
O – Ow	0.263 (1.99)	0.315 (0.22)	0.459 (1.18)	0.579 (0.83)
O – H	0.165 (2.26)	0.253 (0.08)	0.443 (1.19)	0.483 (0.92)

Визначені межі сольватних оболонок у парі з розрахованими поточними координаційними числами (КЧ), представленими на рис. 3, дозволяють побудувати модель першої сольватної оболонки пертехнат-іона.

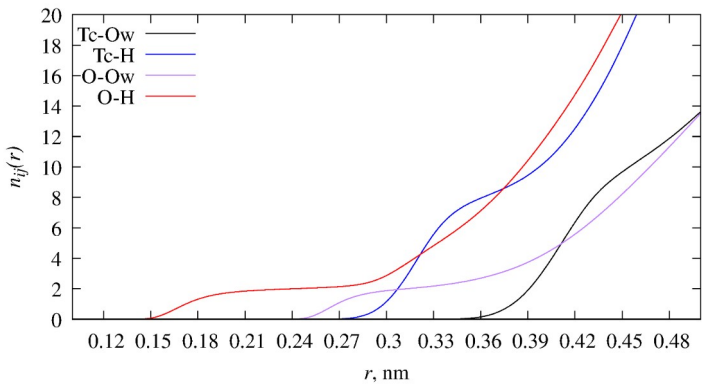


Рис. 3. Поточні КЧ атомів пертехнат-іона за атомами, що входять до складу молекул води
Fig. 3. Running coordination numbers of pertechnetate ion atoms by atoms included in water molecules

Було встановлено, що у найближчому оточенні кожного з атомів оксиґену іона TcO_4^- знаходиться 2 атоми гідрогену і стільки ж атомів оксиґену. На перший погляд це видається дивним, пам'ятаючи склад молекули води. Цей результат пояснюється тим, що кожна молекула води координується одним атомом гідрогену з одним атомом оксиґену пертехнат-іона (рис. 4).

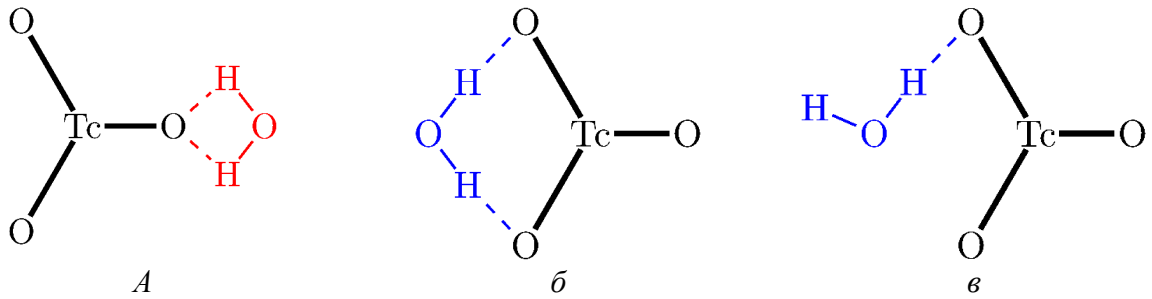


Рис. 4. Спрощена імовірна модель розташування молекул води у найближчому оточенні іона TcO_4^- : *а* – малоймовірна координація, *б* – імовірна координація, *в* – координація одним атомом гідрогену
Fig. 4. Simplified probabilistic model of water molecules arrangement in immediate vicinity of ion: *a* – unlikely coordination, *b* – probable coordination, *c* – coordination by one hydrogen atom

КЧ (Tc – Ow) = 10 для відстані 0.463 нм, яка відповідає положенню мінімуму на ФРР (Tc – Ow), що близько до кількості атомів H. Це означає, що до кожного атому оксигену пертехнат іону приєднується дві молекули води одним атомом гідрогену кожна.

Припущення стосовно переважної орієнтації молекул води навколо іона підтверджується рис. 5. Орієнтація вектору дипольного моменту у найближчому оточенні іона близька до антипаралельної; із збільшенням відстані між іоном та молекулами орієнтація останніх стає все більш довільною через зниження впливу іона на них. Хід залежності орієнтації вектору зв'язку H – H (Main) на відстанях до 0.3 нм відповідає схемі на рис. 4 *б*, а на відстанях більших за 0.3 нм – схемі на рис. 4 *в*.

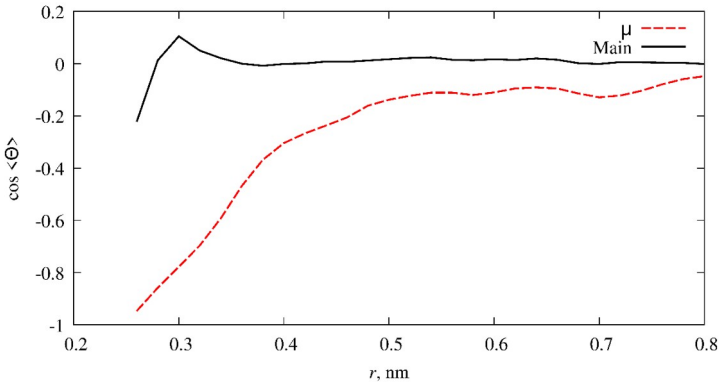


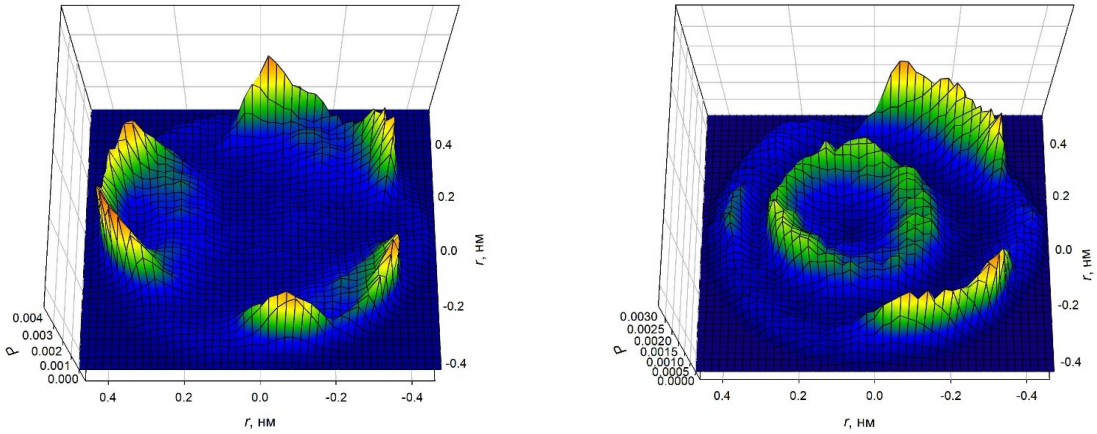
Рис. 5. Орієнтація характеристичних векторів молекули води як функція відстані між центром іона та центром мас молекули води
Fig. 5. Orientation of characteristic vectors of water molecule as a function of distance between the center of ion and the center of mass of water molecule

Для підтвердження запропонованої моделі розташування молекул води у найближчому оточенні іона були побудовані тривимірні проекції розташування координаційних центрів молекул води (середина зв'язку H – H) навколо атома технецію, що є центром іона TcO_4^- (рис. 6). На цих графіках від'ємний напрямок координатної осі Z проходить через один із атомів кисню. Оскільки модель іону є жорсткою, то координатна система фіксована відносно нього. Таким чином на рис. 6б можна спостерігати розподіл молекул води навколо одного атому кисню.

Наявність кільця на проекції з нижньої напівсфери вказує на існування відносно рухливого центру координації молекули води навколо атому кисню у цій частині ПСО. Молекули води

зв'язані лише з одним атомом O аніону, тому інші атоми не впливають на їх розташування і розподіл набуває кругової симетрії замість тригональної.

Цікаво зазначити, що у концентрованих розчинах $NaClO_4$ чітко виражена структура гідратної оболонки аніона не спостерігається [10].



а *б*

Рис. 6. Розподіл проекцій координаційних центрів найближчих молекул H_2O навколо атома технецію: *а* – верхня напівсфера, *б* – нижня напівсфера

Fig. 6. Distribution of projections of coordination centers for nearest H_2O molecules around technetium atom: *a* – upper hemisphere, *b* – lower hemisphere

Динамічні властивості

Для аналізу динаміки частинок у дослідженій системі був використаний апарат автокореляційних функцій (АКФ):

$$\overline{C}_{\mathbf{XX}}(t) = \frac{\langle \mathbf{X}(0)\mathbf{X}(t) \rangle}{\langle \mathbf{X}(0)^2 \rangle}. \quad (5)$$

У рівнянні (5) $\mathbf{X}(t)$ є деяким вектором, пов'язаним або з молекулами води, або з центром мас іона TcO_4^- (атомом технецію). Нормоване значення функції дозволяє порівнювати між собою АКФ однакових векторів різних частинок.

Трансляційна динаміка частинок у системі досліджувалась за допомогою АКФ лінійної швидкості центра мас (C_{vv}). Ця функція розраховувалась як для молекул води, так і для пертехнат-іона (рис. 7).

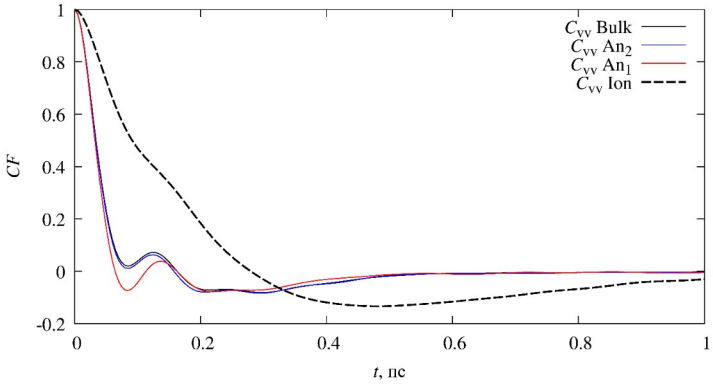


Рис. 7. АКФ лінійної швидкості центра мас молекул води (у сольватних оболонках іона та об'ємі розчинника), а також іона TcO_4^-

Fig. 7. ACF of linear velocity of center of mass of water molecules (in the solvation shells of ion and solvent volume), as well as the ion TcO_4^-

При цьому молекули води були поділені на три категорії: перша (An_1, ПСО) та друга (An_2, ДСО) сольватні оболонки аніона, а також решта молекул (Bulk). Поділ проводився відповідно до встановлених нами меж сольватних оболонок, що визначалися при аналізі ФРР. Виходячи з положень мінімумів на ФРР (Tc – H) межі сольватних оболонок нами були встановлені як 0.45 і 0.7 нм, відповідно. Збільшення значення межі ПСО з 0.38 до 0.45 нм пояснюється тим, що центром координації аніонів у молекулі води є не атоми гідрогену, а середина відрізку H – H. Ця точка у середньому розташована трохи далі від атому технецію, ніж атоми гідрогену (рис. 4 *в*).

З аналізу графіків випливає, що молекули води у контексті трансляційної динаміки поводять себе однаково у будь-якій частині розчину, адже вигляд залежностей для Bulk і ДСО областей є ідентичним, а більш глибокий мінімум функції для ПСО пов'язується зі сповільненою динамікою молекул, координованих навколо аніона. У той же час АКФ для самого іона спадає набагато повільніше внаслідок більшої маси іона, порівняно з масою молекул води. Вигляд функції для іона підтверджує зроблене раніше припущення про інтеграцію аніона у структуру води із мінімальними змінами останньої.

Зроблений висновок підтверджується порівнянням коефіцієнтів дифузії, які розраховувались на основі формули Гріна-Кубо:

$$D = \frac{1}{3}\int_0^{\tau} C_{\mathrm{VV}}(t)dt\,. \qquad (6)$$

Отримані для кожної з чотирьох АКФ значення коефіцієнтів дифузії представлені у табл. 5. Коефіцієнти дифузії для ДСО і Bulk відрізняються дещо більше, ніж можна було очікувати з даних рис. 6. Значення *D* у ПСО навпаки відрізняється від ДСО менше, ніж можна було очікувати. Але в цілому отримані результати вказують на помітну гідратованість пертехнат-іона. Коефіцієнти дифузії розраховувались також на підставі середньоквадратичних та квадрату середніх зміщень відповідних частинок. Одержані результати цілком відповідають тим, що вказані у табл. 5. Наприклад, для пертехнат-іона вони становлять 0.69 і $0.74\cdot10^{-9}$ м^2/с, відповідно.

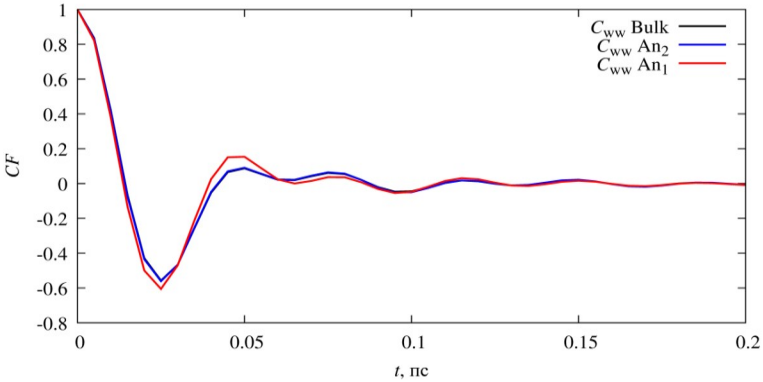
Таблиця 5. Коефіцієнти дифузії молекул води та іона TcO_4^-

Table 5. Diffusion coefficients of water molecules and ion TcO_4^-

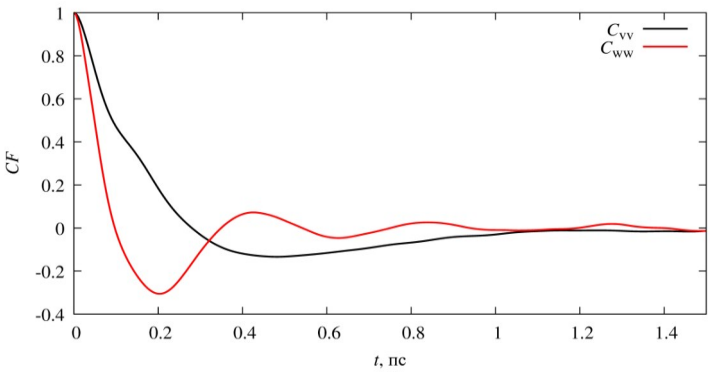
	Bulk	ДСО	ПСО	TcO_4^-
$D\cdot10^9$, м^2/с	2.31	2.03	1.57	0.72

Окрім АКФ лінійної швидкості центра мас частинок, цікаву інформацію містять також АКФ кутової швидкості (C_{ww}) молекул та іона (рис. 8). Для цих функцій чітко відслідковується коливальний характер, хоча осциляції для молекул води затухають набагато швидше (0.2 пс), порівняно з аніоном (1.4 пс). Відзначимо, що АКФ кутової швидкості для молекул води в ДСО і об'ємі розчину повністю збігаються; з точки зору обертальної динаміки різниці між цими областями розчину немає.

Наявність осциляцій пояснюється існуванням у рідкій воді сітки водневих зв'язків. У цю ж сітку інтегрується аніон, як було встановлено вище. Осциляції для аніона затухають набагато повільніше через його більшу масу.



а



б

Рис. 8. АКФ кутової швидкості молекул води (*а*) та порівняння АКФ кутової і лінійної швидкості центра мас пертехнат-іона

Fig. 8. ACF of the angular velocity of water molecules (*a*) and comparison of ACF of angular and linear velocity of the center of mass of pertechnetate ion

Висновки

На підставі квантовохімічного розрахунку були визначені заряди на атомах пертехнат-іона і побудована модель потенціалу для МД моделювання цього іона.

Було розраховано ентальпії сольватації іонів TcO_4^- та ClO_4^- і виявлено, що за модулем значення ентальпії сольватації пертехнат-іону менше, ніж це значення для перхлорат-іону, адже більший за розмірами пертехнат-іон гідратується гірше.

На підставі аналізу розрахованих структурних характеристик було встановлено, що пертехнат-іон утворює водневі зв'язки з вісьмома молекулами води, кожна з яких координується навколо іона одним атомом гідрогену.

Динаміка молекул води принципово не відрізняється у об'ємі розчину і сольватних оболонках іона, а також мало відрізняється за характером від динаміки іона. Отже інтеграція аніона у структуру води відбувається із мінімальними змінами останньої.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів: всі автори зробили рівний внесок у цю роботу

Список використаних джерел

1. Alberto, R.; Abram, U. 43 ^{99m}Tc: Labeling Chemistry and Labeled Compounds. In *Handbook of Nuclear Chemistry*; Vértes, A., Nagy, S., Klencsár, Z., Lovas, R. G., Rösch, F., Eds.; Springer New York: NY, **2010**; Vol. 4, p. 2075.
2. *PoltechMIBI, 1 mg, kit for radiopharmaceutical preparation*. https://www.polatom.pl/wp-content/uploads/2023/11/MTcK-7-MIBI-EN-SPCH-2016.04-A2.pdf (accessed 2025-11-17).
3. Q. H. Hu, Y. Z. Shi, X. Gao, et al., An alkali-resistant metal–organic framework as halogen bond donor for efficient and selective removing of ReO_4^-/TcO_4^-. *Environ. Sci. Pollut. Res*. **2022**, Vol. 29, pp. 86815–86824. https://doi.org/10.1007/s11356-022-21870-y
4. J. Wang, B. Xu, Removal of radionuclide ^{99}Tc from aqueous solution by various adsorbents: A review. Journal of Environmental Radioactivity, **2023**, Vol. 270, 107267. https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2023.107267
5. Y. Huang, X. Li, F. Wu, S. Yang, F. Dong, X. Zhi, X. Chen, G. Tian, Y. Shen, A novel functionalized ionic liquid for highly selective extraction of TcO_4^-. *Inorg. Chem*. **2022**, 61 (27), pp. 10609–10617. http://dx.doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c01775
6. M. Queizán, A. Graña, J. Hermida-Ramón A computational study of the aqueous pertechnetate anion: Elucidation of the hydration structure and spectroscopic properties. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **2025**, 337, 126056. https://doi.org/10.1016/j.saa.2025.126056
7. B. Goodall, J. Ferguson, C. Pye. Ab initio investigation of the hydration of the tetrahedral d0 transition metal oxoanions. *Liquids.* **2024**, *4*, pp. 539–580. http://dx.doi.org/10.3390/liquids4030031

8. K. Patra. S. Mollick, A. Sengupta, S. Guchhait. Unlocking a radioactive pertechnetate treatment process *Nanoscale Advances,* **2025**, Vol. 7, pp. 984–1008. https://doi.org/10.1039/D4NA00779Dq
9. H. Liu, S. Wei, X. Cheng. Interactions of pertechnetate (TcO_4^-) with uranyl ion. *Dalton Transactions*, **2025**, Vol. 54, pp. 1528-1540. https://doi.org/10.1039/D4DT02887B
10. G. Heinje, W. A. P. Luck, K. Heinzinger. Molecular dynamics simulation of an aqueous sodium perchlorate solution. ***The Journal of Physical Chemistry*** 1987**,** Vol. **91,** Issue 2, pp. 331-338. https://doi.org/10.1021/j100286a020
11. Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, *et al.*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
12. Koverga, V. A., Korsun, O. M., Kalugin, O. N., Marekha, B. A., Idrissi, A. A New Potential Model for Acetonitrile: Insight into the Local Structure Organization. *Journal of Molecular Liquids*. **2017**, Vol. 233, pp. 251–261. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.03.025
13. Калугін, О. М., Колесник, Я. В. *Молекулярно – динамічне моделювання конденсованих невпорядкованих систем: Методичні вказівки з курсу*; ХНУ імені В. Н. Каразіна: Харків, **2006**, 95 с.
14. Marcus, Y. The Thermodynamics of Solvation of ions. Part 2.—The Enthalpy of Hydration at 298.15 K. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*. **1987**, pp. 339–349. https://doi.org/10.1039/F19878300339
15. Hong-Min Shim, Jae-Kyeong Kim, Hyoun-Soo Kim, and Kee-Kahb Koo. Molecular Dynamics Simulation on Nucleation of Ammonium Perchlorate from an Aqueous Solution. *Crystal Growth & Design.* **2014** *14* (11), pp. 5897-5903. https://doi.org/10.1021/cg501112a

Надіслано до редакції 17.11.2025 Прийнято до друку 15.12.2025 Опубліковано 30.12.2025

M. M. Volobuyev, A. M. Korogodskaya, A. V. Kramarenko, O. V. Semkina, Ya. V. Kolesnyk. Molecular Dynamic Modeling of Pertechnate Ion in Aqueous Solution.

V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

A molecular dynamics simulation of an aqueous solution of pertechnate ion was performed. To determine the thermodynamic, structural, and dynamic properties of an infinitely dilute solution of pertechnate ion, the following systems were simulated at 25ºC using the MDNAES software package: 400 H2O molecules; 1+399 H2O. The SPC/E water model was used. A classical description of intermolecular interactions via paired (site-site) potentials was chosen, consisting of a sum of short-range Lennard-Jones potentials (12–6) and a Coulomb component.

Atomic charges within the ion were obtained from a quantum chemical calculation using the Gaussian package at the level of second-order Møller-Plesset excitation theory, using the def2QZVP basis set. To verify the obtained model potential parameters, quantum chemical calculations in Gaussian were performed for both pertechnate and perchlorate ions using the method described above, reproducing literature data on atomic charges for which the calculation procedure was considered correct. Atomic charges for the pertechnate ion were then obtained using this method and used in subsequent MD simulations.

The ion's enthalpy of solvation, radial distribution functions, current coordination numbers, and autocorrelation functions were calculated. It was found that the absolute value of the pertechnate ion's enthalpy of solvation is lower than that of the perchlorate ion, as the larger pertechnate ion hydrates less readily.

Based on the calculations, a model for the arrangement of water molecules in the immediate environment of the pertechnate ion was proposed. It was found that the pertechnate ion is located in a deformed octahedral environment of six water molecules. It has been shown that water molecules behave identically in the context of translational dynamics in the first and second solvation shells and in the bulk solution. The dynamics of water molecules are fundamentally the same in the bulk solution and in the solvation shells of the ion, and also differ little in the nature of the ion's dynamics. Thus, the integration of the anion into the water structure occurs with minimal changes in the latter.

Keywords: *molecular dynamics simulation, radial distribution function, current coordination number, autocorrelation function.*

Conflict of interest: *The authors declare no conflict of interest.*

Authors contribution*: All authors contributed equally to this work.*

Received 17.11.2025 Accepted 15.12.2025 Published 30.12.2025

ЕТИЧНІ НОРМИ ПУБЛІКАЦІЇ НАУКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ. Редакційна колегія робить все можливе для дотримання етичних норм, прийнятих міжнародним науковим товариством, і для запобігання будь-яких порушень цих норм. Така політика є важливою умовою плідної участі журналу в розвитку цілісної системи знань в галузі хімії та суміжних галузях. Діяльність редакційної колегії значною мірою спирається на рекомендації Комітету з етики наукових публікацій (Committee of Publication Ethics), а також на цінний досвід міжнародних журналів та видавництв. Подання статті на розгляд означає, що вона містить отримані авторами нові нетривіальні наукові результати, які раніше не були опубліковані. Кожну статтю рецензують щонайменше два експерти, які мають усі можливості вільно висловити мотивовані критичні зауваження щодо рівня та ясності представлення матеріалу, його відповідності профілю журналу, новизни та достовірності результатів. Рекомендації рецензентів є основою для прийняття остаточного рішення щодо публікації статті. Якщо статтю прийнято, вона розміщується у відкритому доступі; авторські права зберігаються за авторами. За наявності будь-яких конфліктів інтересів (фінансових, академічних, персональних та інших), учасники процесу рецензування мають сповістити редакційну колегію про це. Всі питання, пов’язані з можливим плагіатом або фальсифікацією результатів ретельно обговорюються редакційною колегією, рівно як спори щодо авторства та доцільність роздроблення результатів на невеличкі статті. Доведені плагіат чи фальсифікація результатів є підставами для безумовного відхилення статті.

STATEMENT ON THE PUBLICATION ETHICS AND MALPRACTICE. The Editorial Board has been doing its best to keep the ethical standards adopted by the world scientific community and to prevent the publication malpractice of any kind. This policy is considered to be an imperative condition for the fruitful contribution of the journal in the development of the modern network of knowledge in chemistry and boundary fields. The activity of the Editorial Board in this respect is based, in particular, on the recommendations of the Committee of Publication Ethics and valuable practice of world-leading journals and publishers. The submission of a manuscript implies that it contains new significant scientific results obtained by authors that where never published before. Each paper is peer reviewed by at least two independent experts who are completely free to express their motivated critical comments on the level of the research, its novelty, reliability, readability and relevance to the journal scope. These comments are the background for the final decision about the paper. Once the manuscript is accepted, it becomes the open-access paper, and the copyright remains with authors. All participants of the review process are strongly asked to disclose conflicts of interest of any kind (financial, academic, personal, etc.). Any indication of plagiarism or fraudulent research receives extremely serious attention from the side of the Editorial Board, as well as authorship disputes and groundless subdivision of the results into several small papers. Confirmed plagiarism or fraudulent research entail the categorical rejection of the manuscript.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ. Журнал публікує статті російською, англійською та українською мовами. До публікації приймаються: огляди (за погодженням з редколегією); оригінальні статті, обсяг 6-10 журнальних сторінок; короткі повідомлення, обсяг до 3 журнальних сторінок. Крім звичайного списку літератури, в статті обов'язково повинен бути другий список, всі посилання якого дані латиницею. Правила підготовки цього списку наведені в розділі «Транслітерація» на сайті журналу. Обидва списки повинні бути повністю ідентичні. При рецензуванні статей один з критеріїв - наявність посилань на публікації останніх років. Стаття обов'язково повинна містити резюме російською, українською та англійською мовами. У всіх трьох необхідно вказати назву статті, прізвища авторів і ключові слова. Орієнтовний обсяг резюме - 1800 знаків (без урахування заголовку і ключових слів). Редакція приймає електронний (MS Word) і два роздрукованих (для харків'ян) тексту рукопису. Адреси вказані в розділі «Контакти» на сайті журналу. Супровідний лист до статті, виправленої відповідно до зауважень рецензента, повинен містити відповіді на всі зауваження. Подається електронний і один роздрукований (для харків'ян) варіант. Рукописи, які пройшли рецензування, прийняті до публікації і оформлені відповідно до правил для авторів, приймаються у форматі doc (не docx) електронною поштою (chembull@karazin.ua). Роздрукований варіант не потрібен. Докладніша інформація розміщена на сайті журналу http://chembull.univer.kharkov.ua.

INFORMATION FOR AUTHORS. Papers in Ukrainian, Russian and English are published. These may be invited papers; review papers (require preliminary agreement with Editors); regular papers; brief communications. In preparing the manuscript it is mandatory to keep the statement on the publication ethics and malpractice, which can be found on the web-site and in each issue. The article should contain summaries in English, Russian, and Ukrainian. In all three it is necessary to indicate the title of the article, the names of the authors and the keywords. The approximate volume of summary is 1800 characters (excluding the title and key words). The help in translation is provided by request for foreign authors.. Any style of references is acceptable, but all references within the paper must be given in the same style. In addition, the second, transliterated, list of references is required if at least one original reference is given in Cyrillic. See section "Transliteration" of the web-site for details. Please use papers of previous issues as samples when prepare the manuscript. The MS Word format is used. Standard fonts (Times New Roman, Arial, Symbol) are preferable. Figures and diagrams are required in vector formats. Figure captions are given separately. All figures, tables and equations are numbered. Please use MS Equation Editor or MathType to prepare mathematical equations and ISIS Draw to prepare chemical formulas and equations. The decimal point (not coma) is accepted in the journal. Please avoid any kind of formatting when prepare the manuscript. Manuscripts may be submitted to the Editor-in-Chief via e-mai chembull@karazin.ua. For more detailed information see the journal web-site http://chembull.univer.kharkov.ua.

Наукове видання

Вісник
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

Серія «Хімія»
Вип. 45 (68)
Збірник наукових праць
Українською та англійською мовами.

Технічний редактор:
Д.О. Анохін

Підписано до друку «26» грудня 2025. Формат 60х84/8.
Зам. № 49/25. Ум.-друк. Арк. 3,98 Обл.-вид. арк. 4,97.
Тираж 100 пр. Ціна договірна.

61022, Харків, майдан Свободи, 4
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
Видавництво Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

Надруковано: ХНУ імені В.Н. Каразіна
61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09