arXiv:2301.08560v2 [physics.bio-ph] 9 Dec 2023

系综平均溶剂化能与溶质-溶剂界面涨落的建模与分析

YUANZHEN SHAO*†、ZHAN CHEN**和SHAN ZHAO***

Abstract. 变分隐式溶剂化模型（VISM）因成本效益高且精度令人满意，在生物系统的分子尺度溶剂化分析中广受欢迎。构建 VISM 的核心是分隔溶质与溶剂的界面。然而，传统的锐界面 VISM 难以充分表征溶质-溶剂界面固有的随机性，而这种随机性源于溶质-溶剂系统内的热力学涨落。由于实验可观测量均为系综平均值，计算系综平均溶剂化能（EASE）——即所有热力学微观状态下溶剂化能的平均值——便成为反映溶剂化过程中热力学涨落的一项关键指标。本研究提出了一种计算 EASE 的新方法。我们设计了两种弥散界面 VISM：一种基于经典 Poisson-Boltzmann（PB）理论，另一种基于考虑有限尺寸效应的尺寸修正 PB 理论。这些模型的构建依赖于一种新的弥散界面定义 $u(x)$，它表示在所有微观态中，某一点 x 处于溶质相的概率。基于统计力学和几何测度论原理，我们严格证明了所提出的模型能够有效捕捉溶剂化过程中的 EASE。此外，初步分析表明，在多种分析方面，尺寸修正 EASE 泛函优于基于经典 PB 理论的对应泛函。本研究是利用弥散界面 VISM 计算 EASE 的第一步。

1. Introduction

在生物过程的定量分析中，溶质与溶剂之间复杂的相互作用通常用溶剂化能（或密切相关的量）来描述：将溶质（例如蛋白质、DNA、RNA 等生物分子）从真空转移到所关注的溶剂环境（例如具有特定离子强度的水）所需的自由能。溶剂化能计算主要有两种方法：显式溶剂模型和隐式溶剂模型 [40]。显式模型将溶质和溶剂都视为独立分子，对于较大的溶质-溶剂体系而言，计算成本过高，例如在离子环境中对大分子进行溶剂化计算。相比之下，隐式模型通过将溶剂相的影响平均化，并视为连续介质 [1,2,8,9,11,25,39],，效率高得多，因此能够处理规模大得多的体系 [2,15,27,29,30,35,42,47]。

在隐式溶剂模型中描述溶剂化能，一个不可或缺的前提是存在一个界面，将离散的溶质区域与连续的溶剂区域分隔开来。所有与溶剂化过程相关的物理性质，包括生物分子表面积、生物分子空化体积、pK_a 值和静电自由能，都对界面的定义非常敏感 [20,46,48]。界面的定义有多种，包括范德华表面、溶剂排斥表面和溶剂可及表面。这些表面定义已在生物分子建模中得到广泛而成功的应用 [18,21,34,45]。然而，这些预先设定的界面是任意的 划分，因此会显著高估或低估溶剂化自由能 [48]。此外，它们都没有考虑在平衡溶剂化过程中使界面自由能最小化。

变分隐式溶剂化模型（VISM）是一种成功的方法，可用于计算分隔溶质与溶剂的界面位置 [4,12,13,16,19,52,55]。在 VISM 中，所需的界面

2020 *Mathematics Subject Classification.* 主要分类：49Q10；次要分类：35J20；92C40。*Key words and phrases.* 生物分子溶剂化、Poisson-Boltzmann、变分隐式溶剂化模型、系综平均溶剂化能、有限尺寸效应。

†通讯作者。
*美国阿拉巴马州塔斯卡卢萨，阿拉巴马大学数学系。 yshao8@ua.edu。
**美国佐治亚州，乔治亚南方大学数学科学系。 zchen@georgiasouthern.edu。
***美国阿拉巴马州塔斯卡卢萨，阿拉巴马大学数学系。 szhao@ua.edu。

剖面通过优化溶剂化能泛函获得，该泛函将溶质的离散描述与溶剂的连续介质描述以及极性和非极性相互作用耦合起来。

然而，传统的尖锐界面VISM在捕捉溶质-溶剂边界固有的随机性方面存在局限。这种随机性源于原子振动和热力学涨落等因素。在实际应用中，离子、溶质和溶剂分子并非刚性实体；它们会发生较小或较大的构象变化。溶质-溶剂界面的位置受溶质分子结构和周围溶剂构型的共同影响。由于热力学涨落，即使考虑固定的溶质分子结构，溶剂分子和离子仍可采取不同的构型 [3], ，这相当于用统计力学的语言来说形成了不同的微观态。这表明溶质-溶剂界面的位置并非唯一，单一固定的构型无法涵盖所有可能的溶质-溶剂相互作用。

另一方面，实验上可观测的量都是系综平均的。利用单个微观态计算出的能量来预测所有微观态的平均能量，本质上容易产生误差。事实上，研究表明，在溶剂化过程中忽略热力学涨落，会导致溶剂化自由能预测出现严重误差 [41]。因此，开发一种能够在考虑热力学涨落的情况下计算系综平均溶剂化能（EASE）的溶剂化模型，具有迫切的实际意义。

根据统计力学，某个量的系综平均是该量在所有微观态中的取值按权重（即通过玻尔兹曼权重）计算得到的加权平均。然而，在实际中，直接根据这一定义计算溶质-溶剂系统的系综平均溶剂化能是一项颇具挑战的任务。如果只采样少数几个随机实现，很可能只能捕捉到异常行为，而非随机状态下有意义的平均行为。相比之下，大量采样随机实现虽然能更准确地近似系综平均溶剂化能，但计算成本过高，有时甚至难以承受。

为解决这一难题，我们在第3节提出了一种计算系综平均溶剂化能的替代方法。更具体地说，我们指出，与其计算并平均所有微观态中的溶剂化能，不如刻画溶质-溶剂界面的“平均行为”。由此得到一种新颖的“界面”轮廓 $u : \Omega \to [0,1]$ ，使得 $u(x)$ 表示点 $x \in \Omega$ 在所有微观态中位于溶质相内的概率。

基于这一认识，我们严格证明了，溶质-溶剂系统的系综平均溶剂化能可以通过使用基于这一“界面”剖面定义的 VISM 得到有效刻画 u。这一建模范式具有很强的灵活性，使我们能够将各种因素纳入系综平均溶剂化能建模中。

作为说明性示例，我们构建了两个系综平均溶剂化能泛函：一个基于经典 Poisson-Boltzmann（PB）理论框架，另一个基于尺寸修正 PB 理论框架，以考虑有限尺寸效应。这些提出的模型有望显著加快系综平均溶剂化能的计算。其实现方式是使用单一的弥散界面轮廓，替代不同微观态中的大量尖锐界面，从而提高计算效率并增强计算可及性。

本文提出的模型属于弥散界面 VISM 的范畴 [13, 19,22, 38, 49–51, 53, 54]。这一类模型以弥散界面轮廓取代传统的尖锐溶质-溶剂界面，记作 $u : \Omega \to \mathbb{R}$。值得注意的是，我们在（3.1.3）和（3.2）中描述的系综平均溶剂化能模型，与应用最广泛的弥散界面 VISM 之一——基于几何流的VISM（GFBVISM）[13, 22, 49–51, 53]——有着紧密联系。

此外，我们的工作可视为从几个关键方面对 GFBVISM 的改进。

首先，我们的研究为弥散界面轮廓 u 以及我们的模型和 GFBVISM 生成的能量预测的物理解释提供了严谨的数学基础。这一阐释建立了尖锐界面与弥散界面 VISM 模型之间的联系，表明弥散界面模型确实计算出了与尖锐界面模型一致的“平均”能量。

其次，我们在公式 (3.1.3) 和 (3.2) 中纳入了两个物理约束。这些约束有效消除了 GFBVISM 相关的适定性问题，并确保最优弥散界面轮廓符合物理原理。

最后，我们的第一个模型 (3.1.3) 修正了 GFBVISM 极性组分的表述，而第二个模型 (3.2) 则在此修正的基础上，将有限尺寸效应纳入模型。这使溶剂化过程的表征更加准确，相较于原始 GFBVISM 表述有了显著改进。

本文其余部分安排如下。第 2 节介绍尖锐界面 VISMs 最常用的表述之一。第 3 节在经典泊松-玻尔兹曼理论和尺寸修正泊松-玻尔兹曼理论的框架下，介绍两种系综平均溶剂化能（EASE）泛函的构建，并考虑有限尺寸效应。第 4 节对所提出的 EASE 模型进行初步分析，重点关注尺寸修正 EASE 泛函。附录 A 汇总了与一类严格凸泛函相关的信息和事实，这类泛函与 EASE 的极性部分有关。附录 B 对我们新提出的模型与基于几何流的变分隐式溶剂模型（GFBVISM）进行了简要比较分析。最后，第 5 节总结本文，并概述研究的主要发现及其意义。

2. Ensemble Averaged Solvation Energy

符号表：给定任意开集 U 和 Ω，$U \Subset \Omega$ 表示 $U \subset \Omega$，而 U 表示 U的闭包。我们用 $\mathcal{L}^N$和 $\mathcal{H}^{N-1}$分别表示 N–维勒贝格测度和 $(N-1)$–维豪斯多夫测度。对于任意 $1 \le p \le \infty$，p' 是 p的 H¨older 共轭。l.s.c. 是下半连续的缩写。χ_E 始终表示集合 E的示性函数。

对于任意两个巴拿赫空间 X 和 Y，记号 $\mathcal{L}(X, Y)$ 表示从 X 到 Y的所有有界线性算子构成的集合，而 $\mathcal{L}(X) := \mathcal{L}(X, X)$。

2.1. 背景。我们考虑一个溶质-溶剂系统，其中固定的生物分子结构位于有界 Lipschitz 域 $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ 内，并采用（统计）巨正则系综。系统的温度、化学势和体积保持恒定。假设 Ω 中有 N_c 种离子，且系统包含 $N_c + 2$ 类粒子，即溶质、溶剂分子和 N_c 种离子。我们假设溶质原子分别以 $x_1, \cdots, x_{N_m} \in$为中心，且这些中心位于 Ω 中。

定义一个概率空间 $(\mathcal{S}, \mathcal{F}, \mathcal{P})$，其中样本空间 $\mathcal{S} = \{\mathcal{S}_\alpha : \alpha \in A\}$ 表示系统所有可能状态的集合，A 为状态的索引集。$\mathcal{F}$ 是 $\mathcal{S}$ 的一个 σ-代数，而 $\mathcal{P}$ 是概率测度。由于生物分子结构是固定的，每个状态 $\mathcal{S}_\alpha$ 都由一个函数唯一确定

$$\mathcal{C}_\alpha \in L^1(\Omega; \mathbb{R}^{N_c+1}) : \mathcal{C}_\alpha(x) = (\mathcal{C}_{\alpha,0}(x), \mathcal{C}_{\alpha,1}(x), \cdots, \mathcal{C}_{\alpha,N_c}(x)),$$

其中 $\mathcal{C}_{\alpha,j}(x)$ 是在 x 处第 j 种离子种类的（数）浓度（ $j = 1, \cdots, N_c$），或者是 $j = 0$处溶剂分子的（数）浓度。在状态 $\mathcal{S}_\alpha$中，如果点 $x \in \Omega$ 满足 $\mathcal{C}_\alpha(x) = (0, \cdots, 0)$，则该点位于溶质相；否则位于溶剂相。通常认为，未被任何粒子占据的点处于真空中。然而，由于溶质与真空的介电常数相近，因此合理的假设是将这些点视为处于溶质相。

需要注意的是，不同状态可能对应相同的溶质相和溶剂相。例如，在某个给定状态下，交换原本位于不同位置的一个溶剂分子和一个离子。稍微放宽一下符号的用法，我们将 $\mathcal{S}$ 中具有相同溶质相和溶剂相的状态子集称为溶质-溶剂系统的微观态 。假设该系统经历了 K 个微观态： $\mathcal{M}_1$、$\cdots$、$\mathcal{M}_K \in \mathcal{F}$；每个 $\mathcal{M}_k$ 出现的概率为$p_k = \mathcal{P}(\mathcal{M}_k)$。为简化符号，令 $\mathcal{K} = \{1, 2, \cdots, K\}$。由此得到分解 $\mathcal{S} = \bigsqcup_{k\in\mathcal{K}} \mathcal{M}_k$；

因此 $\sum_{k\in\mathcal{K}} p_k = 1$。

我们定义几个将在本文中广泛使用的随机变量。

- $X : \mathcal{S} \to \mathcal{K}$，其中 $X = \sum_{k\in\mathcal{K}} k\chi_{\mathcal{M}_k}$。因此，$X(\mathcal{S}_\alpha)$表示 $\mathcal{S}_\alpha$ 所属的微观态。
- $\mathcal{C}_j : \mathcal{S} \to L^1(\Omega)$，其中 $\mathcal{C}_j(\mathcal{S}_\alpha) = \mathcal{C}_{\alpha,\,j}$且 $j \in \{0, 1, \cdots, N_c\}$。因此，当 $j \in \{1, \cdots, N_c\}$时，$\mathcal{C}_j(\mathcal{S}_\alpha)(x)$ 表示 $\mathcal{S}_\alpha$ 中 Ω 处第 j 种离子的（数）浓度；$\mathcal{C}_0(\mathcal{S}_\alpha)(x)$ 表示 $\mathcal{S}_\alpha$ 中 Ω 处溶剂分子的（数）浓度。

设 Z 为一个巴拿赫空间。随机变量 $Y : \mathcal{S} \to Z$ (属于 $\mathcal{S}$) 的系综平均定义为

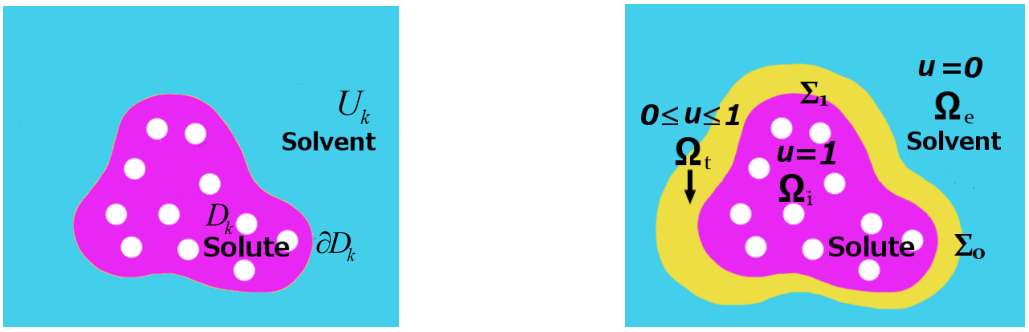
$$\langle Y \rangle := \mathbb{E}(Y) = \mathbb{E}[\mathbb{E}(Y|X = k)] = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \mathbb{E}(Y|X = k). \tag{2.1}$$

同样，如果一个 c 则 Y 在 $\mathcal{M}_k$ 中的系综平均定义为

$$\langle Y \rangle_k := \mathbb{E}(Y|X = k).$$

在本文余下部分中，除非另有明确说明，量 Y 的系综平均始终指由 (2.1) 定义的对象。

2.2. 尖锐界面 VISM。 本节将介绍在微观态 $\mathcal{M}_k$ 中定义的溶剂化能，其中尖锐溶质-溶剂界面固定。假设在微观态 $\mathcal{M}_k$ 中，溶质相由卡乔波利子集 $D_k \Subset \Omega$ 表示，或者等价地，$U_k = \Omega \setminus D_k$ 是溶剂相。那么，溶质-溶剂界面由 ∂D_k 给出。示意见图 1(A)。



(A) (B)

FIGURE 1. (A) 微观态 $\mathcal{M}_k$示意图： D_k 为溶质区域； U_k 为溶剂区域； ∂D_k为溶质-溶剂界面；(B) 巨正则系综的区域分解：Ω_i 表示所有微观态中溶质占据的区域；Ω_e 表示所有微观态中溶剂占据的区域；Ω_t 表示满足 $0 \le u \le 1$ 的过渡区域。

本文将溶质原子视为硬球。更准确地说，我们将中心位于x_i, $i = 1, \cdots, N_m$的原子视为半径为 $\sigma_i > 0$ 的球，即 $B(x_i, \sigma_i)$，溶剂分子和离子无法进入该球。另一方面，在距离溶质足够远的区域，溶剂和离子的浓度与其体相浓度相同。因此，在任何微观态中，这些区域都不可能包含在溶质相内。基于这些观察，我们可以假设 Ω 中存在两个开子集 Ω_i 和 Ω_e，满足 $\bigcup_{i=1}^{N_m} B(x_i, \sigma_i) \subset \Omega_i \Subset \Omega \setminus \Omega_e$ 和 $\partial\Omega \subset \partial\Omega_e$，使得

$$\Omega_i \subset D_k \subset \Omega \setminus \overline{\Omega}_e \quad \text{for all } k \in \mathcal{K}. \tag{2.2}$$

例如，可以将 Ω_i 取为由平滑后的溶剂排斥表面所围成的区域，将 Ω_e 取为平滑后的溶剂可及表面之外的区域。令 $\Omega_t := \Omega \setminus (\Omega_i \cup \Omega_e)$ 为过渡区域。根据假设（2.2），在所有微观态中，

- 离子位于 Ω_i之外，且
- 溶质-溶剂界面位于 Ω_t之内。

此外，我们定义 $\Sigma_1 = \partial\Omega_i$ 和 $\Sigma_0 = \partial\Omega_e \setminus \partial\Omega$。我们假设 Σ_0, Σ_1 是 C^2，且 Ω_t 连通，因此 $\Sigma_0 \cap \Sigma_1 = \emptyset$。图 1(B) 展示了一个示例。

生物分子中氨基酸的疏水性因位置而异。为描述这一现象，我们引入一个正值变量表面张力函数 $\theta \in C^1(\Omega_t)$。不失一般性，我们可以将 θ 延拓为 $C^1(\Omega)$ 上的函数，仍记作 θ，使得

$$\theta_0 \le \theta(x) \le \theta_1, \quad x \in \Omega$$

对于某些常数 $0 < \theta_0 < \theta_1$。根据引理 [10, Lemma 1],

$$\int_\Omega \theta(x) d|Df(x)| = \sup \left\{ \int_\Omega f(x) \nabla \cdot (\theta(x)\phi(x))\, dx : \phi \in C_c^1(\Omega; \mathbb{R}^3), \|\phi\|_\infty \le 1 \right\}, \quad f \in BV(\Omega). \tag{2.3}$$

关于 BV-函数的定义，参见 [13]。显然，对于任意满足 $f \equiv 0$ 位于 Ω_e 且 $f \equiv 1$位于 Ω_i 的 $f \in BV(\Omega)$, $\int_\Omega \theta(x) d|Df(x)|$ 的值与 θ 在 Ω_t 外如何延拓无关。

如 [22, 23], 所提出，尖锐界面变分隐式溶剂模型在微观态 $\mathcal{M}_k$ 中预测的溶剂化自由能，是在 χ_{D_k} 处求取以下能量泛函的值：

$$\mathcal{E}(\chi_{D_k}) = I_{\text{np}}(\chi_{D_k}) + I_{\text{p}}(\chi_{D_k}, \psi),$$

其中 $\psi:\Omega\to\mathbb{R}$ 是静电势。两个分量 $I_{\rm np}$ 和 $I_{\rm p}$ 分别称为溶剂化能的非极性部分和极性部分。对于每个固定的 D_k，选择 $\psi=\psi_{\chi_{D_k}}$，使其在所有满足预先设定的狄利克雷边界值 ψ_D 且位于 $\partial\Omega$ 上的 ψ 中，最大化 $I_{\rm p}(\chi_{D_k},\ \psi)$。

非极性溶剂化能由三部分组成：

$$I_{\rm np}(\chi_{D_k})=\int_\Omega \theta d|D\chi_{D_k}|+P_h{\rm Vol}(D_k)+\int_{U_k}\rho_s U^{\rm vdW}(x)\,dx.$$

当 $\theta\equiv\gamma$ 对于某个常数 $\gamma>0$时，第一项化简为 $\gamma{\rm Per}(D_k;\Omega)$，其中 ${\rm Per}(D_k;\Omega)$ 是生物分子区域 D_k 在 Ω 中的周长。该项衡量了形成表面时发生的分子间和/或分子内键的破坏。此外，${\rm Vol}(D_k)$ 表示D_k的体积；P_h 是（恒定的）流体动力学压力。因此，$P_h{\rm Vol}(D_k)$ 是在溶剂中形成生物分子大小的真空所做的机械功。在最后一个积分中，ρ_s 是（恒定的）溶剂体相密度；而 $U^{\rm vdW}$范德华表示 Lennard-琼斯势 [48]；因此 $U^{\rm vdW}\in C^\infty(\Omega\setminus\{x_1,\cdots,x_{N_m}\})$。

目前，应用最广泛的极性溶剂化模型之一基于 Poisson-Boltzmann（PB）理论 [1,26,27,30,35]。在经典PB理论的框架下，极性能量表示为

$$I_{\rm p}(\chi_{D_k},\psi)=\int_{D_k}\left[\rho(x)\psi(x)-\frac{\epsilon_p}{8\pi}|\nabla\psi(x)|^2\right]dx-\int_{U_k}\left[\frac{\epsilon_s}{8\pi}|\nabla\psi(x)|^2+\beta^{-1}\sum_{j=1}^{N_c}c_j^\infty(e^{-\beta q_j\psi(x)}-1)\right]dx,\ (2.4)$$

其中，ρ是溶质部分电荷的 L^∞近似，定义在$\bigcup_{i=1}^{N_m}B$（x_i，σ_i）中。ϵ_p和 ϵ_s 分别是溶质和溶剂的介电常数。通常，蛋白质取 $\epsilon_p\approx1$，水取 $\epsilon_s\approx80$。q_j是离子种类 j的电荷，$j=1,\ 2,\ \cdots,\ N_c$和 $\beta=1/k_BT$，其中 k_B是玻尔兹曼常数，T 是（恒定的）绝对温度。c_j^∞是第 j–种离子的（恒定）体相浓度。为简化记号，我们定义

$$B(s)=\beta^{-1}\left[\sum_{j=1}^{N_c}c_j^\infty\left(e^{-\beta s q_j}-1\right)\right],\quad s\in\mathbb{R}.\tag{2.5}$$

此外，我们假设满足电中性条件

$$\sum_{j=1}^{N_c}c_j^\infty q_j=0.\tag{2.6}$$

需要注意的是，$B(0)=0$，并且根据 (2.2)，$B'(0)=0$ 且 $B'(\pm\infty)=\pm\infty$。此外，$B''(s)>0$。由此我们得出结论：$B(0)=\min_{s\in\mathbb{R}}B(s)$，且 B 是严格凸的。

总而言之，在微观态 $\mathcal{M}_k$ 中，溶剂化能表示为

$$\begin{aligned}\mathcal{E}(\chi_{D_K})=&\int_\Omega\theta d|D\chi_{D_k}|+P_h{\rm Vol}(D_k)+\int_{U_k}\rho_sU^{\rm vdW}(x)\,dx+\int_{D_k}\left[\rho(x)\psi(x)-\frac{\epsilon_p}{8\pi}|\nabla\psi(x)|^2\right]dx\\&-\int_{U_k}\left[\frac{\epsilon_s}{8\pi}|\nabla\psi(x)|^2+B(\psi(x))\right]dx,\end{aligned}\tag{2.7}$$

其中 $\psi=\psi_{\chi_{D_k}}$ 满足 PB 方程：

$$\nabla\cdot((\epsilon_p\chi_{D_k}+\epsilon_s\chi_{U_k})\nabla\psi)-4\pi\chi_{U_k}B'(\psi)+4\pi\rho=0\quad\text{in }\Omega\tag{2.8}$$

在可容许集

$$\mathcal{A}=\{\psi\in H^1(\Omega):\psi|_{\partial\Omega}=\psi_D\}\quad\text{for some }\psi_D\in W^{1,\infty}(\Omega).\tag{2.9}$$

注释 2.1. 现在，我们将简要讨论极性能量表达式 (2.2)。这一讨论将为系综平均溶剂化能的推导奠定重要基础。首先，让我们回顾第 2.1 节中定义的随机变量 X 和 $\mathcal{C}_j$。

泊松-玻尔兹曼理论的一个关键要素是静电势 ψ，在所考虑的固定（统计）系综的所有状态中，该静电势均相同。将固定的微观态 $\mathcal{M}_k$ 视为一个（统计）系综。在 $\mathcal{M}_k$中，静电势 ψ 满足静电学基本方程，

即泊松方程：

$$-\nabla\cdot[(\epsilon\chi_{D_k}+\epsilon_s\chi_{U_k})\nabla\psi]=4\pi\left(\rho+\sum_{j=1}^{N_c}q_jc_j^k\right), \tag{2.10}$$

其中， c_j^k 是 $\mathcal{M}_k$中第 j种离子的（数目）浓度，即

$$c_j^k=\langle\mathcal{C}_j\rangle_k=\mathbb{E}(\mathcal{C}_j|X=k); \tag{2.11}$$

因此， D_k中的 $c_j^k\equiv 0$ 。然而，由于未知 $\mathcal{C}_j$ 的概率分布，无法通过（2.1）直接计算 c_j^k 。事实上， c_j^k 的表达式应由亥姆霍兹自由能推导得出，参见 [26,31,37]。

为求得 $\mathcal{M}_k$中的亥姆霍兹自由能 H_k ，我们考虑随机变量 E_ψ ： $\mathcal{S}\to\mathbb{R}$，其中

$$E_\psi(\mathcal{S}_\alpha)=\int_{D_k}\left(\rho\psi-\frac{\epsilon_p}{8\pi}|\nabla\psi|^2\right)dx+\int_{U_k}\left[\sum_{j=1}^{N_c}\left(q_j\mathcal{C}_{\alpha,j}\psi-\mathcal{C}_{\alpha,j}\mu_j^\infty\right)-\frac{\epsilon_s}{8\pi}|\nabla\psi|^2\right]dx \tag{2.12}$$

是状态 $\mathcal{S}_\alpha$ 下的内能，其中 μ_j^∞是第 j种离子的化学势，在巨正则系综中处处均匀。于是， $\mathcal{M}_k$ 中 E_ψ 的系综平均为

$$\langle E_\psi\rangle_k=\mathbb{E}(E_\psi|X=k)=\int_{D_k}\left(\rho\psi-\frac{\epsilon_p}{8\pi}|\nabla\psi|^2\right)dx+\int_{U_k}\left[\sum_{j=1}^{N_c}\left(q_jc_j^k\psi-c_j^k\mu_j^\infty\right)-\frac{\epsilon_s}{8\pi}|\nabla\psi|^2\right]dx. \tag{2.13}$$

与此同时，在经典泊松-玻尔兹曼理论框架下， $\mathcal{M}_k$ 中的熵 S_k 为

$$-TS_k=\beta^{-1}\int_{U_k}\sum_{j=1}^{N_c}c_j^k\left[\ln(\mathrm{v}c_j^k)-1\right]dx, \tag{2.14}$$

其中 $1/\mathrm{v}$ 是参考浓度。需要特别指出，在统计力学中，熵不是 $(\mathcal{S},\ \mathcal{F},\ \mathcal{P})$ 的随机变量，因此不应通过对所有状态下对应的熵进行系综平均来获得。亥姆霍兹自由能 H_k由 $H_k=\langle E_\psi\rangle_k-TS_k$给出。令 H_k关于 c_j^k 的一阶变分为零，可得

$$\mu_j^\infty=\beta^{-1}\ln(\mathrm{v}c_j^k(x))+q_j\psi(x)\quad\text{in } U_k.$$

由此得到关系式 $c_j^k(x)=\chi_{U_k}(x)\mathrm{v}^{-1}e^{\beta\mu_j^\infty}e^{-\beta q_j\psi(x)}$ 。当 x远离溶质且足够大时，有 $\psi(x)=0$和 $c_j^k(x)=c_j^\infty$。这意味着 $c_j^\infty=\mathrm{v}^{-1}e^{\beta\mu_j^\infty}$ 。因此可得关系式

$$c_j^k(x)=\chi_{U_k}(x)c_j^\infty e^{-\beta q_j\psi(x)}. \tag{2.15}$$

这正是玻尔兹曼分布。需要强调的是，方程 (2.1) 中的项 χ_{U_k} 源于这样一个事实：在 H_k中，任何涉及 c_j^k 的积分，其积分域都限制在 U_k内。这一限制是必要的，因为在区域 D_k内有 $c_j^k\equiv 0$ 。利用示性函数 χ_{U_k}，我们可以确保积分仅在相关区域 U_k 内进行，其中 c_j^k 非零。将 (2.1) 代回 H_k 的表达式，可得

$$H_k=\int_{D_k}\left(\rho(x)\psi(x)-\frac{\epsilon_p}{8\pi}|\nabla\psi(x)|^2\right)dx-\int_{U_k}\left(\frac{\epsilon_s}{8\pi}|\nabla\psi(x)|^2+\beta^{-1}\sum_{j=1}^{N_c}c_j^\infty e^{-\beta q_j\psi(x)}\right)dx. \tag{2.16}$$

由于　　当 ψ 处处为零时，极性能量也为零，因此 [44], 一个常数项

$$\beta^{-1}\int_{U_k}\sum_{j=1}^{N_c}c_j^\infty dx \tag{2.17}$$

应加到 (2.1) 中，从而得到 $\mathcal{M}_k$ 中的极性能量表达式 (2.2)。请注意， $\sum_{j=1}^{N_c}q_jc_j^k=-\chi_{U_k}B'(\psi)$，见 (2.2)。将此表达式代入 (2.1) 可知， ψ 满足 (2.2)。根据引理 A.1， ψ 在 $\mathcal{A}$ 中使 $I_{\mathrm{p}}(\chi_{D_k},\ \cdot)$ 最大化。

总而言之，在经典泊松-玻尔兹曼理论的框架下，以下几点对于在固定系综中推导系综平均溶剂化能至关重要：

- 普适静电势：推导玻尔兹曼分布时，必须使用适用于所有微观态的普适静电势，记作 ψ。该势与特定微观态无关，并在计算中始终保持一致。
- 熵的非随机性：在系综平均溶剂化能（EASE）的语境下，需要注意，溶剂化能的一个组成部分，即熵，并不被视为系统的随机变量（$\mathcal{S}$，$\mathcal{F}$，$\mathcal{P}$）。因此，在计算系综平均溶剂化能中的熵时，不应通过对各个微观态中对应的熵取平均来获得。

考虑这些因素后，可以在固定系综中推导系综平均溶剂化能，同时采用适当的静电势，并考虑熵的非随机性。

3. Modeling of Ensemble Average Solvation Energy

如果尝试直接使用（2.1）计算系综平均溶剂化能，一个明显的障碍是如何计算概率p_k。尽管根据统计力学，p_k 可以通过玻尔兹曼权重获得，但要准确近似玻尔兹曼权重，需要对微观态进行足够充分的采样，这会带来巨大的计算负担。事实上，在常规计算系综平均溶剂化能时，需要进行一定的显式溶剂模拟，例如分子动力学（MD），以获取数千种溶质-溶剂状态，并对每种状态进行能量计算。

我们建模范式的核心是：不对溶剂化能泛函 (2.2) 的输出进行系综平均，而应对输入进行系综平均，即 χ_{D_k}，以获得弥散界面轮廓。然后，可以用这一个轮廓计算 EASE，而不必处理数千种溶质-溶剂状态。这引出了以下定义：

$$u = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \chi_{D_k}.$$

因此，$u(x)$表示所有微观态中，$x \in \Omega$位于溶质相的概率。图 1(B) 显示了 u 在不同区域内的范围。u 的定义满足以下物理约束

$$u(x) \in [0,1] \quad \text{for a.a. } x \in \Omega \tag{3.1}$$

and

$$u = 1 \quad \text{a.e. in } \Omega_{\mathrm{i}} \quad \text{and} \quad u = 0 \quad \text{a.e. in } \Omega_{\mathrm{e}}. \tag{3.2}$$

于是，u 的可容许集定义为

$$\mathcal{X} = \{u \in BV(\Omega) : u \text{ satisfies Constraints (3) and (3)}\}.$$

为构造 EASE 泛函，我们引入以下定义在 $\mathcal{K}$上的函数：

$$\begin{aligned}
f_D : \mathcal{K} \to BV(\Omega), \quad & f_D(k) = \chi_{D_k} \\
f_U : \mathcal{K} \to BV(\Omega), \quad & f_U(k) = \chi_{U_k} \\
f_s : \mathcal{K} \to \mathbb{R}, \quad & f_s(k) = \int_\Omega \theta d |D\chi_{D_k}| \\
f_{\mathrm{i}} : \mathcal{K} \to \mathcal{L}(L^1(\Omega),\mathbb{R}) = L^\infty(\Omega), \quad & f_{\mathrm{i}}(k)v = \int_\Omega \chi_{D_k} v\,dx = \int_{D_k} v\,dx, \quad v \in L^1(\Omega) \\
f_{\mathrm{e}} : \mathcal{K} \to \mathcal{L}(L^1(\Omega),\mathbb{R}) = L^\infty(\Omega), \quad & f_{\mathrm{e}}(k)v = \int_\Omega \chi_{U_k} v\,dx = \int_{U_k} v\,dx, \quad v \in L^1(\Omega).
\end{aligned}$$

利用上述函数可以推导出所有体相能量分量和界面能量分量的系综平均。例如，

- 界面能的系综平均，即 $\int_\Omega \theta d|D\chi_{D_k}|$，由 $\langle f_s(X)\rangle$ 给出；
- 项 $P_h \mathrm{Vol}(D_k)$ 的系综平均值由 $\langle f_{\mathrm{i}}(X)P_h\rangle$ 给出；
- 项 $\int_{U_k} \rho_s U_{\mathrm{vdW}}\,dx$ 的系综平均由 $\langle f_{\mathrm{e}}(X)(\rho_s U_{\mathrm{vdW}})\rangle$ 给出。

命题 3.1. 假设 $v \in L^1(\Omega)$ 是一个能量密度函数。那么，储存在溶质相和溶剂相中的能量的系综平均可按如下方式计算：

$$\langle f_{\mathrm{i}}(X)v\rangle = \int_\Omega uv\,dx \qquad and \qquad \langle f_{\mathrm{e}}(X)v\rangle = \int_\Omega (1-u)v\,dx.$$

证明。 证明是直接的。事实上，我们只需验证 $\langle f_{\mathrm{i}}(X)v\rangle$ 的等式。考虑随机变量 $f_{\mathrm{i}}(X)v:\ \mathcal{S}\to\mathbb{R}$。于是

$$\langle f_{\mathrm{i}}(X)v\rangle = \mathbb{E}[\mathbb{E}(f_{\mathrm{i}}(X)v|X=k)] = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \int_{D_k} v\,dx = \int_\Omega \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k\chi_{D_k} v\,dx = \int_\Omega uv\,dx.$$

□

根据注2.1中的讨论，令 $\psi:\Omega\to\mathbb{R}$ 为普适静电势 ψ，它在所有 $\mathcal{S}_\alpha$ 中均相同。为构造泊松方程，我们注意到，(2.1) 中的介电函数 $\epsilon_p f_D(k)+\epsilon_s f_U(k) = \epsilon_p\chi_{D_k}+\epsilon_s\chi_{U_k}$ 应替换为系综平均介电函数：

$$\epsilon(u) := \mathbb{E}(\epsilon_p f_D(X)+\epsilon_s f_U(X)) = u\epsilon_p + (1-u)\epsilon_s.$$

因此 $\psi\in\mathcal{A}$ 满足

$$-\nabla\cdot[\epsilon(u)\nabla\psi] = 4\pi\left(\rho+\sum_{j=1}^{N_c} q_j c_j\right) \quad \text{in } \Omega, \tag{3.3}$$

其中， c_j 是所考虑系综中第 j 种离子的离子浓度，即

$$c_j = \mathbb{E}(\mathcal{C}_j) = \mathbb{E}[\mathbb{E}(\mathcal{C}_j|X=k)] = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k c_j^k = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k c_j^k \chi_{U_k}. \tag{3.4}$$

注意，函数 $c_j\equiv 0$ 属于集合 $\{u=1\} := \{x\in\Omega:\ u(x)=1\}$。通过与注2.1和命题 3.1类似的论证， E_ψ 的系综平均（参见 (2.1) 和 (2.1)）等于

$$\begin{aligned}\langle E_\psi\rangle &= \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k\left[\int_{D_k}\left(\rho\psi-\frac{\epsilon_p}{8\pi}|\nabla\psi|^2\right)dx + \int_{U_k}\left(\sum_{j=1}^{N_c}\left(q_j c_j^k\psi - c_j^k\mu_j^\infty\right)-\frac{\epsilon_s}{8\pi}|\nabla\psi|^2\right)dx\right]\\ &= \int_\Omega\left[\rho\psi+\sum_{j=1}^{N_c}\left(q_j c_j\psi - c_j\mu_j^\infty\right)-\frac{\epsilon(u)}{8\pi}|\nabla\psi|^2\right]dx.\end{aligned} \tag{3.5}$$

在接下来的两个小节中，我们将在经典 PB 理论和尺寸修正 PB 理论的框架下，分别推导系综平均溶剂化能的两个泛函。

3.1. 经典 Poisson-Boltzmann 理论。

本小节首先考虑经典 PB 理论，其中假设离子和溶剂分子均为点状，且其浓度之间不存在相互作用。

3.1.1. 系综平均极化能。

在经典 PB 理论框架下，熵可表示为

$$-TS = \beta^{-1}\int_{\{u<1\}}\sum_{j=1}^{N_c} c_j\left[\ln(\mathsf{v}c_j)-1\right]dx.$$

积分区域 $\{u<1\} = \{x\in\Omega:\ u(x)<1\}$ 是因为 c_j 在$\{u=1\}$中恒等于零。对亥姆霍兹能 $H = \langle E_\psi\rangle - ST$应用与推导式 (2.1) 类似的论证，可得到玻尔兹曼分布

$$c_j = \chi_{\{u<1\}} c_j^\infty e^{-\beta q_j\psi}. \tag{3.6}$$

将（3.1.1）代入 H，如式（2.1）所示，常数项

$$\beta^{-1}\int_\Omega \chi_{\{u<1\}}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty dx \tag{3.7}$$

需要加到 H 中，以调整所考虑系综中零能量的参考状态。最后，我们得到系综平均极性能量

$$I_{\mathrm{p}}(u,\psi)=H+\beta^{-1}\int_{\Omega}\chi_{\{u<1\}}\sum_{j=1}^{N_c}c_j^{\infty}dx=\int_{\Omega}\left[\rho\psi-\frac{\epsilon(u)}{8\pi}|\nabla\psi|^2-\chi_{\{u<1\}}B(\psi)\right]dx.$$

另一方面 h　　并且，用 (3.1.1) 替换 (3) 中的 c_j，可知 $\psi\in\mathcal{A}$ 满足广义 PB 方程　　n:

$$\nabla\cdot[\epsilon(u)\nabla\psi]-4\pi\chi_{\{u<1\}}B'(\psi)+4\pi\rho=0\quad\text{in }\Omega. \tag{3.8}$$

引理 A.1 表明，对于任意固定的 $u\in\mathcal{X}$，ψ 在 $\mathcal{A}$ 中使 $I_{\mathrm{p}}(u,\cdot)$ 取得最大值。

3.1.2. 系综平均界面能。根据第3.1.1节中的讨论，经典 PB理论框架下的系综平均溶剂化能可表示为

$$\langle f_s(X)\rangle+\mathsf{L}(u),\quad\text{where }\mathsf{L}(u)=\int_{\Omega}\left[P_hu+\rho_s(1-u)U^{\mathrm{vdW}}\right]dx+I_{\mathrm{p}}(u,\psi_u)$$

其中 ψ_u 在 $\mathcal{A}$ 中使 $I_{\mathrm{p}}(u,\cdot)$ 取得最大值。现在只需计算系综平均界面能

$$\langle f_s(X)\rangle=\mathbb{E}[\mathbb{E}(f_s(X)|X=k)]=\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k\int_{\Omega}\theta d|D\chi_{D_k}|.$$

下面的命题 3.3 表明，积分 $\int_{\Omega}\theta d|Du|$ 可用于近似系综平均界面能。在证明命题 3.3 之前，我们需要以下引理。

引理 3.2. 设 $\{D_k\}_{k\in\mathcal{K}}$ 是满足 $\Omega_{\mathrm{i}}\subset D_k\subset\Omega\setminus\Omega_{\mathrm{e}}$ 和 $p_k\in[0,1]\widetilde{\ }$（其中 $\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k=1)\bar{\ }$的一族 *Caccioppoli* 集。则对每个 $\varepsilon>0$，都存在另一族 $\{D_k\}_{k\in\mathcal{K}}$ *Caccioppoli* 集满足$\widetilde{\ }\Omega_{\mathrm{i}}\subset D_k\subset\Omega\setminus\Omega_{\mathrm{e}}$，并且

$$\mathcal{H}^2(\partial^*\widetilde{D}_k\cap\partial^*\widetilde{D}_j)=0,\quad\forall k,j\in\mathcal{K},\ k\neq j, \tag{3.9}$$

其中 ∂^*D 是 *Caccioppoli* 集 D 的约化边界。此外，

$$\left|\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k\int_{\Omega}\theta d|D\chi_{D_k}|+\mathsf{L}(u)-\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k\int_{\Omega}\theta d|D\chi_{\widetilde{D}_k}|-\mathsf{L}(\widetilde{u})\right|<\varepsilon,$$

其中 $u=\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k\chi_{D_k}$ 和 $\widetilde{u}=\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k\chi_{\widetilde{D}_k}$.

证明。 根据引理 A.2，只需构造一族 Caccioppoli 集 $\{D_{k,n}\}_{n=1}^{\infty}$，使其满足假设 (3.2)，并且 $\Omega_{\mathrm{i}}\subset D_{k,n}\subset\Omega\setminus\Omega_{\mathrm{e}}$，从而

$$\lim_{n\to\infty}\|\chi_{D_k}-\chi_{D_{k,n}}\|_{L^1}=0,\quad\lim_{n\to\infty}\int_{\Omega}\theta d|D\chi_{D_{k,n}}|=\int_{\Omega}\theta d|D\chi_{D_k}|. \tag{3.10}$$

事实上，令 $u_n=\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k\chi_{D_{k,n}}$，由 (3.1.2) 可知 $u_n\to u$ 和 $\chi_{\{u_n<1\}}\to\chi_{\{u<1\}}$ 属于 $L^1(\Omega)$。于是，根据引理 A.2 和控制收敛定理，当 $n\to\infty$ 时，$\mathsf{L}(u_n,\psi_{u_n})\to\mathsf{L}(u,\psi_u)$。

由于 Σ_i, $i=0,1$ 是 C^2，因此存在某个 $\mathsf{a}>0$，使得 Σ_i 有一个宽度为 $\mathsf{a}>0$ 的管状邻域 $B_{\mathsf{a}}(\Sigma_i)$，参见练习 2.11] 和注释 3.1]。对于充分小的 $r\in(0,\mathsf{a})$，令

$$D_k^r=(D_k\cup B_r(\Sigma_1))\setminus B_r(\Sigma_0).$$

鉴于对于任意 Caccioppoli 集，$\mathsf{Per}(S\cup T;\Omega)+\mathsf{Per}(S\cap T;\Omega)\leq\mathsf{Per}(S;\Omega)+\mathsf{Per}(T;\Omega)$，它们也是 Caccioppoli 集。回顾一下，$\mathsf{Per}(S;\Omega)$ 是 S 在 Ω 中的周长。根据引理 4.6，我们有

$$\lim_{r\to0^+}\left\|\chi_{D_k}-\chi_{D_k^r}\right\|_{L^1}=0,\quad\lim_{r\to0^+}\int_{\Omega}\theta d|\chi_{D_k^r}|=\int_{\Omega}\theta d|\chi_{D_k}|.$$

注意，引理 4.6 的证明与本文中的其他结果无关。因此，不失一般性
，我们可以假设 假设对于某个足够小的 $r>0$

$$\Omega_{\mathrm{i}}\cup B(\Sigma_1,r)\subset D_k\subset\Omega\setminus\left(\overline{\Omega}_{\mathrm{e}}\cup B_r(\Sigma_0)\right).$$

命题 1： 对于每个 k，都存在一个序列 $\{f_{k,j}\}_{j=1}^{\infty}\subset C^{\infty}(\Omega)$，使得 $0\le f_{k,j}\le 1$ 在 Ω 中几乎处处成立，并且

$$\lim_{j\to\infty}\|\chi_{D_k}-f_{k,j}\|_{L^1}=0,\quad \lim_{j\to\infty}\int_\Omega \theta d|Df_{k,j}|=\int_\Omega \theta d|D\chi_{D_k}|.$$

命题 1 的证明。 我们将 χ_{D_k} 视为 $BV(\mathbb{R}^3)$中的一个元素。选取一个序列 $\varepsilon_j\to 0^+$ 并定义$f_{k,j}:=\eta_{\varepsilon_j}*\chi_{D_k}$，其中 η_{ε_j}是标准的Friedrichs光滑核。于是 $\lim_{j\to\infty}\|\chi_{D_k}-f_{k,j}\|_{L^1}=0$。

[10, 推论 1] 蕴含 $\int_\Omega \theta d|D\chi_{D_k}(x)|\le \liminf_{j\to\infty}\int_\Omega \theta d|Df_{k,j}(x)|$. 注意，对于充分大的 j，$f_{k,j}\in \mathcal{X}\cap C^{\infty}(\Omega)$。对于任意满足 $\|\phi\|_\infty\le 1$的 $\phi\in C_0^1(\Omega;\mathbb{R}^3)$，由 [10, 引理 1] 可得

$$\begin{aligned}\int_\Omega f_{k,j}\nabla\cdot(\theta\phi)\,dx&=\int_\Omega\left(\eta_{\varepsilon_j}*\chi_{D_k}\right)\nabla\cdot(\theta\phi)\,dx=\int_\Omega\chi_{D_k}\nabla\cdot\left[\eta_{\varepsilon_j}*(\theta\phi)\right]\,dx\\&=\int_\Omega\chi_{D_k}\nabla\cdot\left[\theta\left(\frac{\eta_{\varepsilon_j}*(\theta\phi)}{\theta}\right)\right]\,dx\\&\le\left\|(\eta_{\varepsilon_j}*\theta)/\theta\right\|_{L^\infty}\int_\Omega\theta d|D\chi_{D_k}(x)|.\end{aligned}$$

此处 $(\eta_{\varepsilon_j}*\theta)(x)=\int_\Omega \eta_{\varepsilon_j}(x-y)\theta(y)\,dy$ 对 $x\in\Omega$。对所有此类 ϕ取上确界，可得

$$\int_\Omega\theta d|Df_{k,j}(x)|\le\left\|(\eta_{\varepsilon_j}*\theta)/\theta\right\|_{L^\infty}\int_\Omega\theta d|D\chi_{D_k}(x)|.$$

由 θ 的一致连续性，不难验证 $\lim_{j\to\infty}\left\|(\eta_{\varepsilon_j}*\theta)/\theta\right\|_{L^\infty(\Omega)}=1$. 因此，上述不等式意味着 $\limsup_{j\to\infty}\int_\Omega \theta d|Df_{k,j}(x)|\le\int_\Omega\theta d|D\chi_{D_k}(x)|$. ■

由 Sard定理，存在某个 $S\subset(0,1)$，使得 $\mathcal{L}^1((0,1)\setminus S)=0$，且对所有 $t\in S$，超水平集 $E_{k,j}^t=\{f_{k,j}>t\}$ 都有光滑边界。余面积公式意味着

$$\int_\Omega\theta d|D\chi_{D_k}|=\lim_{j\to\infty}\int_\Omega\theta d|Df_{k,j}|=\lim_{j\to\infty}\int_0^1\int_\Omega\theta d|D\chi_{E_{k,j}^t}|\,dt\ge\int_0^1\liminf_{j\to\infty}\int_\Omega\theta d|D\chi_{E_{k,j}^t}|\,dt.$$

因此，对于某个 $t\in S$,

$$\liminf_{j\to\infty}\int_\Omega\theta d|D\chi_{E_{k,j}^t}|\le\int_\Omega\theta d|D\chi_{D_k}|.$$

选取子列$\{j_n\}_{n=1}^{\infty}$，使得

$$\liminf_{j\to\infty}\int_\Omega\theta d|D\chi_{E_{k,j}^t}|=\lim_{n\to\infty}\int_\Omega\theta d|D\chi_{E_{k,j_n}^t}|.$$

另一方面，由切比雪夫定理可推知

$$\mathcal{L}^3(E_{k,j_n}^t\setminus D_k)\le\frac{1}{t}\|f_{k,j_n}-\chi_{D_k}\|_{L^1},\quad \mathcal{L}^3(D_k\setminus E_{k,j_n}^t)\le\frac{1}{1-t}\|f_{k,j_n}-\chi_{D_k}\|_{L^1}.$$

这意味着

$$\lim_{n\to\infty}\|\chi_{E_{k,j_n}^t}-\chi_{D_k}\|_{L^1}=0.$$

~ ~因此，由 [10, 推论 1] 可知，$D_{k,n}=E_{k,j_n}^t$ 满足（3.1.2），其中$D_{k,n}$ 替换为$D_{k,n}$。

假设对于某个 k，存在某个 $i\neq j$，$\mathcal{H}^2(\partial\chi_{\tilde{D}_{k,n}}\cap\partial\chi_{\tilde{D}_{j,n}})>0$ 成立。由于 $\partial D_{k,n}$ 具有宽度为 $\mathsf{a}>0$的管状邻域 $B_{\mathsf{a}}(\partial D_{k,n})$。记 ν 为$D_{k,n}$ 指向 $\Omega\setminus D_{k,n}$的外向单位~法向量。则定义映射如下:

$$\Lambda:\partial\widetilde{D}_{k,n}\times(-\mathsf{a},\mathsf{a})\to B_{\mathsf{a}}(\partial\widetilde{D}_{k,n}):(x,r)\mapsto x+r\nu(x),$$

是一个 C^1-微分同胚。设 $\Gamma_r:=\Lambda(\partial\widetilde{D}_{k,n},r)$。那么，对于每个 $i\in\mathcal{K}$，至多有可数多个$r\in(-\mathsf{a},\mathsf{a})$ 使得 $\mathcal{H}^2(\Gamma_r\cap\partial\chi_{\tilde{D}_{i,n}})>0$。因此，我们可以找到一个充分接近 0 的 $r\in(-\mathsf{a},\mathsf{a})$，使得

$$\mathcal{H}^2(\Gamma_r\cap\partial\chi_{\tilde{D}_{i,n}})=0,\quad\forall i\in\mathcal{K}$$

以及 $\Gamma_r \subset \Omega_{\mathrm{t}}$ 以及

$$\left\|\chi_{D_{k,n}} - \chi_{\widetilde{D}_{k,n}}\right\|_{L^1} + \left|\int_\Omega \theta d|D\chi_{D_{k,n}}| - \int_\Omega \theta d|D\chi_{\widetilde{D}_{k,n}}|\right| < 1/n,$$

其中，$\widetilde{D}_{k,n}$ 是由 Γ_r 围成的区域。以这种方式修改所有的 $D_{k,n}$, $k \in \mathcal{K}$，可得到一族光滑集合 $\{\widetilde{D}_{k,n}\}_{k\in\mathcal{K}}$，满足 $\Omega_{\mathrm{i}} \subset \widetilde{D}_{k,n} \subset \Omega \setminus \Omega_{\mathrm{e}}$ 以及假设 (3.2) 和 (3.1.2)。□

上述引理阐明，在给定的系综中，可以对溶质区域 $\{D_k\}_{k\in\mathcal{K}}$ 进行细微调整，以达到 (3.2)，同时确保相关溶剂化能的变化仍“无穷小”到可以忽略。因此，可以始终假定 $\{D_k\}_{k\in\mathcal{K}}$满足 (3.2)。

命题 3.3。 假设 $\{D_k\}_{k\in\mathcal{K}}$ 满足 (3.2)。则

$$\int_\Omega \theta\, d|Du| = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \int_\Omega \theta\, d|D\chi_{D_k}|.$$

证明。 根据德乔治结构定理，参见 [24, 定理 5.7。2]， χ_{D_k} 是 2-可求 rectifiable 的，即存在博雷尔集 F_k 和 C^1-函数 $g_{k,\ n} : U_{k,\ n} \to \mathbb{R}^3$, $U_{k,\ n} \subset \mathbb{R}^2$ 紧集，使得 $\|\partial D_k\|(F_k) = 0$ 且

$$\partial^* D_k = F_k \cup \bigcup_{n=1}^{\infty} g_{k,n}(U_{k,n}).$$

任取 $\varepsilon > 0$。对于每个 $k \in \mathcal{K}$，我们可以找到 $N_k = N_k(\varepsilon)$，使得

$$\|\partial D_k\|(\Omega \cap \bigcup_{n=N_k+1}^{\infty} g_{k,n}(U_{k,n})) \le \frac{\varepsilon}{K\theta_1 p_k}.$$

回忆 $K = |\mathcal{K}|$。因此，我们得到紧集

$$G_{k,\varepsilon} := \bigcup_{n=1}^{N_k(\varepsilon)} g_{k,n}(U_{k,n}), \quad k \in \mathcal{K}, \quad \text{and} \quad G_\varepsilon := \bigcup_{k\in\mathcal{K}} G_{k,\varepsilon}.$$

根据约化边界的定义，单位法向量 ν 在 G_ε上处处存在。根据乌雷松引理，存在连续函数 $\phi\colon \mathbb{R}^3 \to \mathbb{R}^3$，使得 $\phi|_{G_\varepsilon} = \nu$。将 ϕ 限制在 Ω 上并应用斯通-魏尔斯特拉斯定理，我们可以找到光滑函数 $\phi_\varepsilon : \Omega :\to \mathbb{R}^3$，使得

$$\|\phi_\varepsilon - \phi\|_{L^\infty(G_\varepsilon)} < \varepsilon.$$

然后，在 G_ε 的邻域 $H \Subset \Omega$ 中，有 $|\phi_\varepsilon| > 1/2$。取 $h \in C_0^\infty(\Omega; [0,1])$，使得 $h \equiv 1$ 属于 H。令 $\psi_\varepsilon(x) = h(x)\ ^{\phi_\varepsilon(x)}{}_{|\phi_\varepsilon(x)|}$，容易验证

$$1 \ge \psi_\varepsilon(x) \cdot \nu(x) \ge \frac{1-\varepsilon}{1+\varepsilon}, \quad x \in G_\varepsilon.$$

由 [10, 引理 1]，我们可以估计

$$\begin{aligned}
\int_\Omega \theta\, d|Du| &\ge \int_\Omega (\theta\psi_\varepsilon)\cdot dDu = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \int_\Omega \theta\psi_\varepsilon \cdot D\chi_{D_k}\, dx \ge \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \int_{G_{k,\varepsilon}} \theta\psi_\varepsilon \cdot D\chi_{D_k}\, dx - \varepsilon \\
&\ge \sum_{k\in\mathcal{K}} \frac{p_k(1-\varepsilon)}{1+\varepsilon} \int_{G_{k,\varepsilon}} \theta\, d|D\chi_{D_k}| - \varepsilon \\
&= \sum_{k\in\mathcal{K}} \frac{p_k(1-\varepsilon)}{1+\varepsilon} \left(\int_\Omega \theta\, d|D\chi_{D_k}| - \int_{\Omega\setminus G_{k,\varepsilon}} \theta\, d|D\chi_{D_k}|\right) - \varepsilon \\
&\ge \sum_{k\in\mathcal{K}} \frac{p_k(1-\varepsilon)}{1+\varepsilon} \int_\Omega \theta\, d|D\chi_{D_k}| - \frac{2\varepsilon}{1+\varepsilon}.
\end{aligned}$$

由于 ε 是任意的，我们有

$$\int_\Omega \theta\, d|Du| \ge \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \int_\Omega \theta\, d|D\chi_{D_k}|.$$

反向不等式显然成立。因此，我们证明了该结论。 □

3.1.3. 总能量泛函。 根据命题 3.1 和 3.3，系综平均非极性能量可表示为

$$I_{\mathrm{np}}(u)=\int_{\Omega}\theta d|Du|+\int_{\Omega}\left[P_h u+\rho_s(1-u)U^{\mathrm{vdW}}\right]\,dx.$$

因此，EASE 泛函为

$$\mathcal{E}(u)=\int_{\Omega}\theta d|Du|+\int_{\Omega}\left[P_h u+\rho_s(1-u)U^{\mathrm{vdW}}\right]\,dx+\int_{\Omega}\left[\rho\psi-\frac{\epsilon(u)}{8\pi}|\nabla\psi|^2-\chi_{\{u<1\}}B(\psi)\right]\,dx \tag{3.11}$$

其中 可行集合 $\mathcal{X}$ 和 $\psi=\psi_u\in\mathcal{A}$ 通过广义PB方程（3.1.1 ）.

3.2. **尺寸修正泊松-玻尔兹曼理论**。 在经典泊松-玻尔兹曼理论中，离子溶剂被假定为理想溶剂：所有离子和溶剂分子均为点状粒子，并且这些粒子的（数目）浓度之间不存在相关性。然而，理想离子溶剂假设忽略了可移动离子和溶剂分子至关重要的有限尺寸效应。数值模拟表明，经典泊松-玻尔兹曼理论中的点状离子假设会导致带电表面附近出现不符合物理实际的高离子浓度 [7]。

我们将遵循 Bikerman 开创性工作 [5] 中的思想，推导尺寸修正极性能量表达式。假设每个可移动离子和溶剂分子均占据有限体积 v。在第 2.1 节引入的 $\mathcal{C}_0$ 定义基础上，我们定义

$$c_0^k=\mathbb{E}(\mathcal{C}_0|X=k)\quad\text{and}\quad c_0=\mathbb{E}(\mathcal{C}_0)=\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k c_0^k.$$

假设在溶剂相中，除离子占据的空间外，其余空间均由溶剂分子填充。在此情形下，以下关系成立：

$$\mathsf{v}\sum_{j=0}^{N_c}c_j^k(x)=\chi_{U_k}(x),\quad x\in\Omega. \tag{3.12}$$

该关系将每种离子种类的最大浓度限制为 v^{-1} 。(3.2) 意味着

$$c_0=\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k c_0^k=\sum_{k\in\mathcal{K}}p_k\left(\mathsf{v}^{-1}-\sum_{j=1}^{N_c}c_j^k\right)\chi_{U_k}=\mathsf{v}^{-1}(1-u)-\sum_{j=1}^{N_c}c_j, \tag{3.13}$$

按照 [5], ，我们可以纳入溶剂熵贡献，随后尺寸修正熵 S_{md} 可写为

$$\begin{aligned}-TS_{md}=&\beta^{-1}\int_{\{u<1\}}\sum_{j=0}^{N_c}c_j\left[\ln(\mathsf{v}c_j)-1\right]\,dx\\=&\beta^{-1}\int_{\{u<1\}}\sum_{j=1}^{N_c}c_j\left[\ln(\mathsf{v}c_j)-1\right]\,dx\\&+\beta^{-1}\int_{\{u<1\}}\left(\mathsf{v}^{-1}(1-u)-\sum_{j=1}^{N_c}c_j\right)\left[\ln\left((1-u)-\mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c}c_j\right)-1\right]\,dx.\end{aligned}$$

另请参阅 [6,7,32,33]，其中介绍了一些相关研究。

根据注2.1中的讨论， $H_{md}=\langle E_\psi\rangle-TS_{md}$ 关于 c_j、$j=1,\ \cdots,\ N_c$ 的变分，参见 (3)，可得

$$\mu_j^\infty=q_j\psi+\beta^{-1}\left[\ln(\mathsf{v}c_j)-\ln\left((1-u)-\mathsf{v}\sum_{i=1}^{N_c}c_i\right)\right]\chi_{\{u<1\}}.$$

由此得到关系式

$$\frac{c_j}{(1-u)-\mathsf{v}\sum_{i=1}^{N_c}c_i}=\chi_{\{u<1\}}\mathsf{v}^{-1}e^{\beta\mu_j^\infty}e^{-\beta q_j\psi}.$$

当 x 远离溶质足够远时，我们有 $u(x) = 0$, $\psi(x) = 0$和 $c_j(x) = c_j^\infty$，其中 $j \in \{0, 1, \cdots, N_c\}$，这里 c_0^∞ 是溶剂分子的（恒定）体相浓度。这意味着$c_j^\infty = c_0^\infty e^{\beta\mu_j^\infty}$，其中用到了关系式 (3.2)。

$$\frac{c_j}{(1-u) - \mathsf{v}\sum_{i=1}^{N_c} c_i} = \chi_{\{u<1\}} h_j e^{-\beta q_j \psi}, \quad \text{where } h_j = \frac{c_j^\infty}{\mathsf{v}c_0^\infty}. \tag{3.14}$$

对 $j = 1$、$\cdots$、N_c 求和，可以得到

$$\begin{aligned}\sum_{j=1}^{N_c} c_j =& (1-u)\frac{\chi_{\{u<1\}}\sum_{j=1}^{N_c} h_j e^{-\beta q_j\psi}}{1 + \chi_{\{u<1\}}\mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} h_j e^{-\beta q_j\psi}} \\ =& (1-u)\frac{\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty e^{-\beta q_j\psi}}{\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty e^{-\beta q_j\psi}}.\end{aligned}$$

这里，我们利用了关系式（$1-u$）$\chi_{\{u<1\}} = 1-u$。注意，上述等式意味着

$$1 - u - \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j = \frac{(1-u)\mathsf{v}c_0^\infty}{\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty e^{-\beta q_j\psi}}.$$

将此表达式代入（3.2）可得

$$c_j = (1-u)\frac{c_j^\infty e^{-\beta q_j\psi}}{\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{i=1}^{N_c} c_i^\infty e^{-\beta q_i\psi}}. \tag{3.15}$$

利用（3.2），尺寸修正后的亥姆霍兹自由能 H_{md} 可以改写为

$$H_{md} = \int_\Omega \left[\rho\psi - \frac{\epsilon(u)}{8\pi}|\nabla\psi|^2 + \beta^{-1}\mathsf{v}^{-1}(1-u)\left(\ln\left(\frac{(1-u)\mathsf{v}c_0^\infty}{\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty e^{-\beta q_j\psi}}\right) - 1\right)\right] dx.$$

一个常数项（相对于固定的 u）

$$\beta^{-1}\mathsf{v}^{-1}(1-u)\ln\left(\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty\right) - \beta^{-1}\mathsf{v}^{-1}(1-u)[\ln((1-u)\mathsf{v}c_0^\infty) - 1] \tag{3.16}$$

需要添加到 H_{md} 中，以调整所考虑的巨正则系综中零能量的参考状态。最终得到如下尺寸修正极性能量泛函:

$$I_{\mathrm{p},md}(u,\psi) = \int_\Omega \left[\rho\psi - \frac{\epsilon(u)}{8\pi}|\nabla\psi|^2 - (1-u)B_{md}(\psi)\right] dx,$$

其中，函数 $B_{md}\colon \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ 定义为

$$B_{md}(s) = \beta^{-1}\mathsf{v}^{-1}\ln\left(\frac{\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty e^{-\beta q_j s}}{\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty}\right).$$

直接计算表明

$$B'_{md}(s) = -\frac{\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty q_j e^{-\beta q_j s}}{\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty e^{-\beta q_j s}}$$

and

$$B''_{md}(s) = \frac{\mathsf{v}\beta c_0^\infty \sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty q_j^2 e^{-\beta q_j s} + \mathsf{v}\beta\left(\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty q_j^2 e^{-\beta q_j s}\right)\left(\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty e^{-\beta q_j s}\right) - \mathsf{v}\beta\left(\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty q_j e^{-\beta q_j s}\right)^2}{\left(\mathsf{v}c_0^\infty + \mathsf{v}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty e^{-\beta q_j s}\right)^2}.$$

柯西-施瓦茨不等式表明，对于所有 $s \in \mathbb{R}$，$B''_{md}(s) > 0$。因此，B_{md} 是严格凸的。由 (2.2) 可知，$B'_{md}(0) = 0$，进而 $0 = B_{md}(0) = \min_{s\in\mathbb{R}} B_{md}(s)$。将 (3.2) 代入 (3)，得到尺寸修正泊松-玻尔兹曼方程

$$\nabla\cdot[\epsilon(u)\nabla\psi] - 4\pi(1-u)B'_{md}(\psi) + 4\pi\rho = 0 \quad \text{in } \Omega. \tag{3.17}$$

引理 A.1 表明，对于任意固定的 $u \in \mathcal{X}$， $\psi \in \mathcal{A}$ 满足 (3.2) 当且仅当它使 $I_{\mathrm{p},\ md}(u,\ \cdot)$ 取最大值。定义 $\mathsf{L}_{md} : \mathcal{X} \to \mathbb{R}$ 为

$$\mathsf{L}_{md}(u) = \int_\Omega \left[P_h u + \rho_s(1-u)U^{\mathrm{vdW}})\right]\, dx + I_{\mathrm{p},md}(u,\psi_u),$$

其中 ψ_u 在 $\mathcal{A}$ 中使 $I_{\mathrm{p},md}(u,\cdot)$ 取最大值。仿照引理 3.2 的证明，我们可以证明关于 L_{md} 的类似结果。

引理 3.4。设 $\{D_k\}_{k\in\mathcal{K}}$ 是一族满足 $\Omega_{\mathrm{i}} \subset D_k \subset \Omega \setminus \Omega_{\mathrm{e}}$ 且 $p_k \in \widetilde{[0,1]}$ 的 *Caccioppoli* 集，其中 $\sum_{k\in\mathcal{K}} p_k = 1$。那么对于每个 $\varepsilon > 0$，都存在另一族 $\{D_k\}_{k\in\mathcal{K}}$ *Caccioppoli* 集，满足 $\widetilde{\Omega}_{\mathrm{i}} \subset D_k \subset \Omega \setminus \Omega_{\mathrm{e}}$，并且

$$\mathcal{H}^2(\partial^*\widetilde{D}_k \cap \partial^*\widetilde{D}_j) = 0, \quad \forall k,j \in \mathcal{K},\ k \neq j.$$

此外，

$$\left|\sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \int_\Omega \theta d|D\chi_{D_k}| + \mathsf{L}_{md}(u) - \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \int_\Omega \theta d|D\chi_{\widetilde{D}_k}| - \mathsf{L}_{md}(\widetilde{u})\right| < \varepsilon,$$

其中 $u = \sum\limits_{k\in\mathcal{K}} p_k\chi_{D_k}$ 且 $\widetilde{u} = \sum\limits_{k\in\mathcal{K}} p_k\chi_{\widetilde{D}_k}$.

根据引理 3.4 和命题 3.3，尺寸修正 EASE 泛函可表示为

$$\mathcal{E}_{md}(u) = \int_\Omega \theta d|Du| + \int_\Omega \left[P_h u + (1-u)\left(\rho_s U^{\mathrm{vdW}} - B_{md}(\psi)\right) + \rho\psi - \frac{\epsilon(u)}{8\pi}|\nabla\psi|^2\right] dx \tag{3.18}$$

其中可容许集为 $\mathcal{X}$，且 $\psi = \psi_u \in \mathcal{A}$ 满足尺寸修正泊松-玻尔兹曼方程 (3.2)。

4. Analysis of Ensemble Average Solvation Energy

我们将对上一节构造的 EASE 模型进行一些预备分析。下面的例子表明， $\mathcal{E}$ 关于 $W^{1,\ 1}(\Omega)$ 中的收敛并非下半连续。

例 4.1. 取 $\psi_D \equiv 1$、$\Omega_{\mathrm{i}} = B(0,1)$、$\Omega_{\mathrm{t}} = \{x \in \mathbb{R}^3 :\ 1 < |x| < 2\}$ 和 $\Omega_{\mathrm{e}} = \{x \in \mathbb{R}^3 :\ 2 < |x| < 3\}$。选取 $u \in \mathcal{X} \cap C^\infty(\Omega)$ 使得 $u(x) = 1$ 对 $|x| \le \frac{5}{3}$ 成立，而 $u(x) < 1$ 在其他地方成立。我们可以构造一个序列 $u_n \in \mathcal{X} \cap W^{1,\ 1}(\Omega)$，使得 $u_n \to u$ 在 $W^{1,\ 1}(\Omega)$ 中成立，并满足

- $u_n(x) < 1$ 对所有 $|x| > 1$,
- $u_n(x) = \frac{n-1}{n}$ 对于 $\frac{4}{3} \le |x| \le \frac{5}{3}$.

例如，我们可以定义 $u_n(x) = \frac{n+3}{n} - \frac{3}{n}|x|$ 对于 $1 \le |x| \le \frac{4}{3}$ 和 $u_n(x) = \frac{n-1}{n}u(x)$ 对于 $|x| > \frac{4}{3}$。直接计算可得

$$\lim_{n\to\infty} I_{\mathrm{np}}(u_n) = I_{\mathrm{np}}(u).$$

然而，引理 *A.2* 表明

$$\lim_{n\to\infty} I_{\mathrm{p}}(u_n,\psi_{u_n}) = \int_\Omega \left[\rho\psi_* - \frac{\epsilon(u)}{8\pi}|\nabla\psi_*|^2 - \chi_{\{|x|>1\}}B(\psi_*)\right] dx \le I_{\mathrm{p}}(u,\psi_*) \le I_{\mathrm{p}}(u,\psi_u), \tag{4.1}$$

其中， $\psi_u \in \mathcal{A}$ 是方程 (3.1.1) 的解， ψ_{u_n} 是将 u 替换为 u_n后所得方程的解。此外， ψ_* 是方程的解

$$\nabla\cdot[\epsilon(u)\nabla\psi] - 4\pi\chi_{\{|x|>1\}}B'(\psi) + 4\pi\rho = 0 \quad in\ \Omega.$$

注意，当且仅当 $\psi_u = \psi_*$ 且 $\psi_*(x) = 0$ 对几乎所有 $1 < |x| \le \frac{5}{3}$ 成立时，(4.1) 中的等式成立。如果第二个条件成立，则 ψ_* 满足

$$\begin{cases} \nabla\cdot[\epsilon(u)\nabla\psi] - 4\pi B'(\psi) = 0 \quad in \quad \{1 < |x| < 3\}, \\ \psi = 0 \quad on \quad \{|x| = 1\}, \\ \psi = 1 \quad on \quad \partial\Omega. \end{cases}$$

于是根据椭圆唯一延拓定理（参见 *[17, 定理 14]*, ），可得 $\psi_* \equiv 0$，这与 $\psi_* = 1$ 在 $\partial\Omega$上的事实相矛盾。

上述分析表明， $\mathcal{E}$ 中缺乏下半连续性是由不连续项$\chi_{\{u<1\}}$导致的。对非下半连续泛函进行最小化是一项重大挑战。尤其是，与不连续项相关的计算和分析复杂性进一步增加了难度。因此， $\mathcal{E}$ 的最小化仍然是一个未解决问题。

相比之下，不连续项 $\chi_{\{u<1\}}$ 通过关系式 $(1-u)\chi_{\{u<1\}} = 1-u$ 在 $\mathcal{E}_{md}$ 中得以消除。这一消除使我们能够证明 $\mathcal{E}_{md}$ 的下半连续性，具体如下面定理 4.2 的证明所示。这为进一步建立 $\mathcal{E}_{md}$ 的解析性质铺平了道路。因此，本文余下部分将重点分析尺寸修正 EASE 泛函$\mathcal{E}_{md}$。接下来两小节中的分析从解析角度凸显了在 EASE 建模中纳入有限尺寸效应的优势。

4.1. **极小化子的存在性**。

定理 4.2. $\mathcal{E}_{md}$ 在 $\mathcal{X}$ 中存在一个全局极小值。

证明。 首先，我们将证明 $\mathcal{E}_{md}$ 是凸的。事实上，给定任意 $u_0,\ u_1 \in \mathcal{X}$，令 $u_t = tu_0 + (1-t)u_1$ for $t \in [0,1]$。我们对所有 $t \in [0,1]$ 都有 $u_t \in \mathcal{X}$。对于任意 $v \in \mathcal{X}$，令 ψ_v 为 $\mathcal{A}$ 中方程 (3.2) 的解，其中以 v 替换 u。注意，对于任意固定的 $\psi \in \mathcal{A}$， $I_{\mathrm{np}}(\cdot)$ 和 $I_{\mathrm{p},\ md}(\cdot,\ \psi)$ 都是凸的。于是由引理 A.1 可得

$$\begin{aligned}\mathcal{E}_{md}(u_t) &= I_{\mathrm{np}}(u_t) + I_{\mathrm{p},md}(u_t,\psi_{u_t}) \\ &\le t\left[I_{\mathrm{np}}(u_0) + I_{\mathrm{p},md}(u_0,\psi_{u_t})\right] + (1-t)\left[I_{\mathrm{np}}(u_1) + I_{\mathrm{p},md}(u_1,\psi_{u_t})\right] \\ &\le t\left[I_{\mathrm{np}}(u_0) + I_{\mathrm{p},md}(u_0,\psi_{u_0})\right] + (1-t)\left[I_{\mathrm{np}}(u_1) + I_{\mathrm{p},md}(u_1,\psi_{u_1})\right] \\ &= t\mathcal{E}(u_0) + (1-t)\mathcal{E}(u_1).\end{aligned}$$

$\mathcal{E}_{md}$ 在 $\mathcal{X}$ 中关于 $L^1(\Omega)$收敛的下半连续性，可由控制收敛定理、 [10, 推论 1], 和引理 A.2 直接得出。现在，利用变分法直接方法，可以立即得到$\mathcal{E}_{md}$ 在 $\mathcal{X}$ 中的极小化子存在性。□

注释 4.3。 如果仅假设 Σ_0 和 Σ_1 是利普希茨连续的，定理 4.2 的结论仍然成立。

4.2. **关于约束的连续依赖性**。 设 $\mathscr{E} = \min_{u\in\mathcal{X}}\mathcal{E}_{md}(u)$。由于 $\mathscr{E}$ 取决于约束 (3)，进而取决于 Σ_0 和 Σ_1，我们将通过证明 $\mathscr{E}$ 在适当的拓扑下随 Σ_j 连续变化，且 $j = 0,\ 1$，来说明 (3.2) 的稳健性。不失一般性，我们可以假设 Σ_j是连通的。一般情形可以用类似的方法证明。

对于 $k = 1,2$，令 $\mathcal{MH}^k$ 表示由 Ω 中不含边界的紧、连通且定向的 C^k-超曲面 (Σ_0,Σ_1) 所组成的集合，它们诱导出如图 1(B) 所示的分解 $(\Omega_{\mathrm{i}},\Omega_{\mathrm{t}},\Omega_{\mathrm{e}})$。 Σ_0 （分别为 Σ_1）的定向取为使其外向单位法向量场 ν_{Σ_0} （分别为 ν_{Σ_1}）指向 Ω_{t}。总之，开集 $(\Omega_{\mathrm{i}},\Omega_{\mathrm{t}},\Omega_{\mathrm{e}})$ 满足以下性质。

- $(\Omega_{\mathrm{i}},\Omega_{\mathrm{t}},\Omega_{\mathrm{e}})$ 是连通的，因此 $\Sigma_0 \cap \Sigma_1 = \emptyset$。
- $\bigcup_{i=1}^{N_m} B(x_i,\ \sigma_i) \subset \Omega_{\mathrm{i}} \Subset \Omega \setminus \overline{\Omega_{\mathrm{e}}}$
- $\partial\Omega \subset \partial\Omega_{\mathrm{e}}$。

定理 4.2 和注 4.3 表明， $\mathscr{E}$可以视为定义在 $\mathcal{MH}^1$ 上的一个泛函。在本节余下部分，我们用 $\mathcal{E}_{md,\Gamma}$, $\mathcal{X}_\Gamma$ 和 $(\Omega_{\mathrm{i},\Gamma},\Omega_{\mathrm{t},\Gamma},\Omega_{\mathrm{e},\Gamma})$ 分别表示 $\mathcal{E}_{md}$, $\mathcal{X}$ 和 $(\Omega_{\mathrm{i}},\Omega_{\mathrm{t}},\Omega_{\mathrm{e}})$，以表明它们对 $\Gamma = (\Sigma_0,\Sigma_1) \in \mathcal{MH}^1$ 的依赖性。下文的定理 4.4 将证明， $\mathscr{E}$ 在限制于 $\mathcal{MH}^2$ 时确实连续。为此，我们首先证明 $\mathcal{MH}^k$ 是度量空间。

紧致、连通且定向的无边界 C^1 超曲面 Σ 的法丛为

$$\mathcal{N}^1\Sigma = \{(\mathsf{q},\nu_\Sigma(\mathsf{q})) : \mathsf{q} \in \Sigma\} \subset \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3,$$

其中 $\nu_\Sigma(\mathsf{q})$ 是 Σ 在 $\mathsf{q} \in \Sigma$ 处的外向单位法向量。此外，若 Σ 是 C^2，则其二阶法丛可定义为

$$\mathcal{N}^2\Sigma = \{(\mathsf{q},\nu_\Sigma(\mathsf{q}),\nabla_\Sigma\nu_\Sigma(\mathsf{q})) : \mathsf{q} \in \Sigma\} \subset \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^6,$$

其中 ∇_Σ 是曲 Σ的面梯度。回顾一下，紧子集 $K \subset \mathbb{R}^n$ i 上的豪斯多夫度量 s 定义为

$$d_{\mathcal{H}}(K_1,K_2) = \max\{\sup_{x\in K_1} d(x,K_2),\ \sup_{x\in K_2} d(x,K_1)\}.$$

我们可以在 $\mathcal{MH}^k$ 上定义度量

$$d_{\mathcal{MH}^k}((\Sigma_0,\Sigma_1),(\widetilde{\Sigma}_0,\widetilde{\Sigma}_1)) = d_{\mathcal{H}}(\mathcal{N}^k\Sigma_0,\mathcal{N}^k\widetilde{\Sigma}_0) + d_{\mathcal{H}}(\mathcal{N}^k\Sigma_1,\mathcal{N}^k\widetilde{\Sigma}_1), \quad (\Sigma_0,\Sigma_1),(\widetilde{\Sigma}_0,\widetilde{\Sigma}_1) \in \mathcal{MH}^k.$$

按照 [43, 第 2], 章，可以证明，赋予 $d_{\mathcal{MH}^2}$ $\mathcal{MH}^2$ 后，它是一个巴拿赫流形。本节的主要结果如下定理所示。

定理 4.4. $\mathscr{E} \in C(\mathcal{MH}^2)$.

我们将把定理 4.4 的证明分成几个步骤。任取 $\Gamma = (\Sigma_0, \Sigma_1) \in \mathcal{MH}^2$。为了证明 $\mathscr{E}$ 在 Γ处的连续性，我们任取一个序列 $\Gamma_n := (\Sigma_{0,n},\Sigma_{1,n}) \in \mathcal{MH}^1$。接下来，我们将首先证明两个命题，讨论在以下条件下 $\lim_{n\to\infty} \mathscr{E}(\Gamma_n) = \mathscr{E}(\Gamma)$ 的收敛性

$$\lim_{n\to\infty} d_{\mathcal{MH}^1}(\Gamma_n,\Gamma) = 0 \tag{4.2}$$

当 Γ_n 从 Γ 的内部和外部趋于 Γ 时（相对于(Σ_0, Σ_1)的定向）。本节其余部分中，我们将用 $u_{\min}$ ($u_{\min;n}$, 分别)表示$\mathcal{E}_{md,\Gamma}$ ($\mathcal{E}_{md,\Gamma_n}$ 分别)在$\mathcal{X}_\Gamma$($\mathcal{X}_{\Gamma_n}$ 分别)中的一个全局极小值。

命题 4.5. 假设 $\Gamma = (\Sigma_0, \Sigma_1) \in \mathcal{MH}^2$ 和 $\Gamma_n = (\Sigma_{0,n}, \Sigma_{1,n}) \in \mathcal{MH}^1$ 满足 (4.2)。若

$$\Omega_{\mathrm{i},\Gamma_n} \subset \Omega_{\mathrm{i},\Gamma} \quad and \quad \Omega_{\mathrm{e},\Gamma_n} \subset \Omega_{\mathrm{e},\Gamma},$$

则 $\lim_{n\to\infty} \mathscr{E}(\Gamma_n) = \mathscr{E}(\Gamma)$。

证明。注意，对所有 n， $u_{\min} \in \mathcal{X}_{\Gamma_n}$ 均成立。因此

$$\mathscr{E}(\Gamma_n) = \mathcal{E}_{md,\Gamma_n}(u_{\min;n}) \le \mathcal{E}_{md,\Gamma_n}(u_{\min}) = \mathcal{E}_{md,\Gamma}(u_{\min}) = \mathscr{E}(\Gamma).$$

由引理 A.1 可知，存在某个常数 $M > 0$ ，使得

$$\left| \int_\Omega \rho_s U^{\mathrm{vdW}}(1 - u_{\min;n})\, dx + I_{\mathrm{p},md}(u_{\min;n}, \psi_{u_{\min;n}}) \right| \le M,$$

其中 $\psi_{u_{\min;n}} \in \mathcal{A}$ 是将 u 替换为 $u_{\min;n}$后，方程 (3.2) 的解。这意味着

$$\theta_0 \int_\Omega d|Du_{\min;n}| + P_h\|u_{\min;n}\|_{L^1} - M \le \mathscr{E}(\Gamma).$$

因此， $\|u_{\min;n}\|_{BV}$ 一致有界。 [24, 定理 5.2.3.4]表明存在一个未重新标记的子列，以及某个 $u \in BV(\Omega)$，使得 $u_{\min;n} \to u$ 在 $L^1(\Omega)$ 中。注意，(4.2) 表明

$$\lim_{n\to\infty} \left\|\chi_{\Omega_{\mathrm{i},\Gamma_n}} - \chi_{\Omega_{\mathrm{i},\Gamma}}\right\|_{L^1} = \lim_{n\to\infty} \left\|\chi_{\Omega_{\mathrm{e},\Gamma_n}} - \chi_{\Omega_{\mathrm{e},\Gamma}}\right\|_{L^1} = 0$$

因此 $u \in \mathcal{X}_\Gamma$。从 由 [10, 推论 1], 引理 A.2 和控制收敛定理，我们推得 t

$$\mathscr{E}(\Gamma) \le \mathcal{E}_{md,\Gamma}(u) \le \liminf_{n\to\infty} \mathscr{E}(\Gamma_n) \le \limsup_{n\to\infty} \mathscr{E}(\Gamma_n) \le \mathscr{E}(\Gamma).$$

这就证明了该断言。 □

为证明在以下情形下 $\lim_{n\to\infty} \mathscr{E}(\Gamma_n) = \mathscr{E}(\Gamma)$ 的收敛性

$$\Omega_{\mathrm{i},\Gamma_n} \supseteq \Omega_{\mathrm{i},\Gamma} \quad \text{and} \quad \Omega_{\mathrm{e},\Gamma_n} \supseteq \Omega_{\mathrm{e},\Gamma},$$

我们需要做一些准备。由于 Σ_i 是 C^2，按照引理 3.2 的证明，映射

$$\Lambda_i : \Sigma_i \times (-\mathsf{a}, \mathsf{a}) \to B_{\mathsf{a}}(\Sigma_i) : \ (\mathsf{q}, r) \mapsto \mathsf{q} + r\nu_{\Sigma_i}(\mathsf{q}), \quad i = 0, 1,$$

对于某个 $\mathsf{a} > 0$，是一个 C^1-微分同胚，其中 $B_{\mathsf{a}}(\Sigma_i)$ 是宽度为 a 的 Σ_i 的管状邻域，而 ν_{Σ_i}是 Σ_i的外向单位法向量。根据反函数定理，存在两个映射 $P_i \in C^1(B_{\mathsf{a}}(\Sigma_i)\ \Sigma_i)$ 和 $d_i \in C^1(B_{\mathsf{a}}(\Sigma_i), (-\mathsf{a}, \mathsf{a}))$，其中 P_i 是到 Σ_i 上的最近点投影， d_i 是到 Σ_i 的有向距离，且对于 $x \in B_{\mathsf{a}}(\Sigma_i) \cap \Omega_{\mathrm{t}}$，有 $d_i(x) > 0$。注意， $\mathcal{G}_i^r := \Lambda_i(\Sigma_i, r) \in \mathcal{MH}^1$。其定向选取为与 Σ_i 的定向相容，因此其外向单位法向量

$$\nu_{i,r}(x) = \nu_{\Sigma_i}(P_i(x)), \quad x \in \mathcal{G}_i^r.$$

见 [43, 第 2.2 节。2]。于是显然有 $\lim_{r\to 0} d_{\mathcal{H}}(\mathcal{G}_i^r, \Sigma_i) = 0$. 不失一般性，我们可以假设 $\mathsf{a} > 0$ 足够小，使得对于任意 $r \in (-\mathsf{a}, \mathsf{a})$， $\mathcal{G}_0^r \cap \mathcal{G}_1^r = \emptyset$。

引理 4.6。 对于每个 $f \in \mathcal{X}_\Gamma$，我们定义

$$f_r(x) = \begin{cases} 1, & x \in \Omega_{\mathrm{i}} \cup B_r(\Sigma_1) \\ 0, & x \in \Omega_{\mathrm{e}} \cup B_r(\Sigma_0) \\ f(x), & elsewhere \end{cases}$$

对于 $r \in (0, \mathrm{a})$。于是 $f_r \to f$ 属于 $L^1(\Omega)$，且 $\int_\Omega \theta d|Df_{r(x)}| \to \int_\Omega \theta d|Df_{(x)}|$ 当 $r \to 0^+$ 时。

证明。关于 $f_r \to f$ 属于 $L^1(\Omega)$ 的证明是显而易见的。因此，我们只证明第二部分。 [10,推论 1] 表明，$\int_\Omega \theta d|Df(x)| \leq$ 下极限 $_{r\to 0^+} \int_\Omega \theta d|Df_r(x)|$. 在证明的其余部分中，假设$i \in \{0,1\}$。令 $U_i^r := B_r(\Sigma_i) \cap \Omega_{\mathrm{t}}$。对于任意满足 $\|\phi\|_\infty \leq 1$ 和 $u \in \mathcal{X}_\Gamma$ 的 $\phi \in C_c^1(\Omega; \mathbb{R}^3)$，$BV$-函数的迹定理，参见 [24, 定理 5.3.1]，给出

$$\int_{U_i^r} u\nabla \cdot (\theta\phi)\, dx + \int_{U_i^r} (\theta\phi) \cdot d[Du] = \int_{\mathcal{G}_i^r} (\theta\phi) \cdot \nu_{i,r} T_r u \, d\mathcal{H}^2 - \int_{\Sigma_i} (\theta\phi) \cdot \nu_{\Sigma_i} T_r u \, d\mathcal{H}^2.$$

这里， $T_r u$ 是 ∂U_i^r 上 $u|_{U_i^r}$ 的迹； $[Du]$ 是 u的梯度对应的向量值测度。将上文的$r \to 0^+$ 代入可得

$$\lim_{r\to 0^+} \int_{\mathcal{G}_i^r} (\theta\phi) \cdot \nu_{i,r} T_r u \, d\mathcal{H}^2 = \int_{\Sigma_i} (\theta\phi) \cdot \nu_{\Sigma_i} T_r u \, d\mathcal{H}^2. \tag{4.3}$$

直接计算可得

$$\begin{aligned} \int_\Omega (\theta\phi) \cdot d[Df_r] &= \sum_{i=0,1} \int_{\mathcal{G}_i^r} (\theta\phi) \cdot d[Df_r] + \int_{\Omega_{\mathrm{t}} \setminus (U_0^r \cup U_1^r)} (\theta\phi) \cdot d[Df] \\ &= \int_\Omega (\theta\phi) \cdot d[Df] - \sum_{i=0,1} \int_{U_i^r} (\theta\phi) \cdot d[Df] - \sum_{i=0,1} \int_{\Sigma_i} (\theta\phi) \cdot d[Df] \\ &\quad - \sum_{i=0,1} \int_{\mathcal{G}_i^r} (\theta\phi) \cdot d[D(f - f_r)] \\ &\leq \int_\Omega \theta d|Df(x)| - \sum_{i=0,1} \int_{U_i^r} (\theta\phi) \cdot d[Df] - \sum_{i=0,1} \int_{\Sigma_i} (\theta\phi) \cdot d[Df] \\ &\quad - \sum_{i=0,1} \int_{\mathcal{G}_i^r} (\theta\phi) \cdot d[D(f - f_r)]. \end{aligned}$$

由（4.2）可知

$$\begin{aligned} &- \sum_{i=0,1} \int_{\Sigma_i} (\theta\phi) \cdot d[Df] - \sum_{i=0,1} \int_{\mathcal{G}_i^r} (\theta\phi) \cdot d[D(f - f_r)] \\ &= \sum_{i=0,1} \int_{\Sigma_i} (\theta\phi) \cdot \nu_{\Sigma_i} (i - T_r f)\, d\mathcal{H}^2 - \sum_{i=0,1} \int_{\mathcal{G}_i^r} (\theta\phi) \cdot \nu_{i,r} (i - T_r f)\, d\mathcal{H}^2 \to 0 \end{aligned}$$

当 $r \to 0^+$时。参见 [24, 定理5.4的证明。1]显然有 $\lim_{r\to 0^+} \int_{U_i^r} (\theta\phi) \cdot d[Df] = 0$. 因此，由（2.2）和 [24, 定理5.3的证明。1] 可推知

$$\limsup_{r\to 0^+} \int_\Omega \theta d|Df_r(x)| \leq \int_\Omega \theta d|Df(x)|.$$

这就证明了该断言 □

命题4.7。 假设 $\Gamma = (\Sigma_0, \Sigma_1) \in \mathcal{MH}^2$ 和 $\Gamma_n = (\Sigma_{0,n}, \Sigma_{1,n}) \in \mathcal{MH}^1$ 满足(4.2)。如果

$$\Omega_{\mathrm{i},\Gamma_n} \supseteq \Omega_{\mathrm{i},\Gamma} \quad and \quad \Omega_{\mathrm{e},\Gamma_n} \supseteq \Omega_{\mathrm{e},\Gamma},$$

那么 $\lim_{n\to\infty} \mathscr{E}(\Gamma_n) = \mathscr{E}(\Gamma)$。

证明。令 $r_n = d_{\mathcal{MH}^1}(\Gamma_n, \Gamma)$。当 $n \in \mathbb{N}$ 足够大时，我们定义

$$u_n(x) = \begin{cases} 1, & x \in \Omega_{\mathrm{i}} \cup B_{r_n}(\Sigma_1), \\ 0, & x \in \Omega_{\mathrm{e}} \cup B_{r_n}(\Sigma_0), \\ u_{\min}(x), & \text{elsewhere.} \end{cases}$$

由于 $u_n \in \mathcal{X}_{\Gamma_n}$ 和 $u_{\min;n} \in \mathcal{X}_{\Gamma}$，我们有

$$\mathscr{E}(\Gamma) \le \mathcal{E}_{md,\Gamma}(u_{\min;n}) = \mathcal{E}_{md,\Gamma_n}(u_{\min;n}) = \mathscr{E}(\Gamma_n) \le \mathcal{E}_{md,\Gamma_n}(u_n) = \mathcal{E}_{md,\Gamma}(u_n). \tag{4.4}$$

引理 4.6 表明，当 $n \to \infty$

$$u_n \to u_{\min} \quad \text{in } L^1(\Omega) \quad \text{and} \quad \int_\Omega \theta d|Du_n| \to \int_\Omega \theta d|Du_{\min}|.$$

利用控制收敛定理和引理 A.2 可得 $\lim_{n\to\infty} \mathcal{E}_{md,\Gamma}(u_n) = \mathcal{E}_{md,\Gamma}(u_{\min}) = \mathscr{E}(\Gamma)$。然后，将 $n \to \infty$ 代入式 (4.2)，即可得到所述结论。 □

定理 *4.4* 的证明。现在我们假设 $\Gamma_n \in \mathcal{MH}^2$ 和

$$\Gamma_n := (\Sigma_{0,n}, \Sigma_{1,n}) \to \Gamma \quad \text{in } \mathcal{MH}^2.$$

设 $r_n = d_{\mathcal{MH}^2}(\Gamma_n, \Gamma)$。则 $\mathcal{G}^{\pm r_n} = (\mathcal{G}_0^{\pm r_n}, \mathcal{G}_1^{\pm r_n}) \in \mathcal{MH}^1$。我们将 $u_n^{\pm}$ 记为 $\mathcal{E}_{md,\mathcal{G}^{\pm r_n}}$ 在 $\mathcal{X}_{\mathcal{G}^{\pm r_n}}$ 中的一个全局极小值。由于 $u_{\min;n} \in \mathcal{X}_{\mathcal{G}^{-r_n}}$ 和 $u_n^+ \in \mathcal{X}_{\Gamma_n}$，我们推得

$$\mathscr{E}(\mathcal{G}^{-r_n}) \le \mathcal{E}_{md,\mathcal{G}^{-r_n}}(u_{\min;n}) = \mathcal{E}_{md,\Gamma_n}(u_{\min;n}) = \mathscr{E}(\Gamma_n) \le \mathcal{E}_{md,\Gamma_n}(u_n^+) = \mathcal{E}_{md,\mathcal{G}^{+r_n}}(u_n^+) = \mathscr{E}(\mathcal{G}^{+r_n}).$$

命题 4.5 和 4.7 表明

$$\lim_{n\to\infty} \mathscr{E}(\mathcal{G}^{-r_n}) = \lim_{n\to\infty} \mathscr{E}(\mathcal{G}^{+r_n}) = \mathscr{E}(\Gamma).$$

因此，$\lim_{n\to\infty} \mathscr{E}(\Gamma_n) = \mathscr{E}(\Gamma)$。 □

5. Conclusion

变分隐式溶剂化模型（VISM）已成功用于计算溶剂化能。然而，传统的尖锐界面VISM未考虑溶质-溶剂界面固有的随机性，这种随机性源于热力学涨落。已有研究表明，忽略这些涨落会导致溶剂化自由能预测出现重大误差。

本研究采用弥散界面 VISM，开发了一种计算系综平均溶剂化能（EASE）的新方法。该方法以统计力学和几何测度论原理为基础，通过采用一种新颖的弥散界面轮廓 $u(x)$，有效地捕捉溶剂化过程中的 EASE。该轮廓表示在巨正则系综的所有微观态中，点 x 位于溶质相内的概率。为展示这一建模范式的通用性，我们构建了两个 EASE泛函：一个基于经典 Poisson-Boltzmann（PB）框架，另一个基于尺寸修正 PB 理论框架，后者考虑了可移动离子和溶剂分子的有限尺寸效应。

在常规的系综平均溶剂化能（EASE）计算中，需要进行分子动力学（MD）模拟，以获得数千个溶质-溶剂构型（快照），并对每个快照进行能量计算。通过精细地模拟溶剂介质中构象变化的影响，所提出的模型仅凭一个弥散界面构型便可重现系综平均溶剂化能，与对数千个快照的能量进行系综平均相比，有望大幅加快计算速度。

对所提出的 EASE 模型进行的初步分析表明，在多个分析方面，尺寸修正 EASE 泛函优于经典 PB 理论中的 EASE 泛函。受这些观察结果的启发，我们计划在未来的工作中对尺寸修正 EASE 泛函进行数值实现和进一步的理论分析。

Appendix A. A class of strictly convex functionals

本节汇总了一类与极性溶剂化能相关的严格凸泛函的若干结果。这些结果可逐行参照 [14, 命题 3.1 和 3.2] 进行证明。因此，我们将省略其证明。

在本附录中，我们假设 $F \in C^\infty(\mathbb{R})$ 是一个严格凸函数，且 $F'(0) = 0$ 和$F(0) = 0$。

引理 A.1. 假设 a、b、$c \in L^\infty(\Omega)$ 满足

$$0 < L_0 \le a \le L_1, \quad 0 \le b \le L_2, \quad \|c\|_\infty \le L_3 \tag{A.1}$$

对于某些常数 L_i。那么该泛函

$$G(\psi) = \int_\Omega \left[\frac{a}{2}|\nabla\psi|^2 + bF(\psi) - c\psi\right] dx$$

有唯一的 极小化子 $\psi \in \mathcal{A}$ 对每个 $\psi_D \in W^{1,\infty}(\Omega)$均成立，参见(2.2)，或者等价地， ψ 弱解 es

$$\begin{cases} \nabla\cdot(a\nabla\psi) - bF'(\psi) + c = 0 & in \quad \Omega; \\ \psi = \psi_D & on \quad \partial\Omega. \end{cases}$$

此外，存在某个常数 C_∞ ，它仅依赖于 L_i 和 ψ_D

$$\|\psi\|_{H^1} + \|\psi\|_{L^\infty} \le C_\infty.$$

引理 A.2。设 a $_n$、b_n、$c \in L^\infty(\Omega)$ 满足(A.1)、 $n = 0$、1、 $\cdots$。假设 ψ_n 是唯一的极小化子 o f

$$G_n(\psi) = \int_\Omega \left[\frac{a_n}{2}|\nabla\psi|^2 + b_nF(\psi) - c\psi\right] dx$$

在 $\mathcal{A}$ 中，对某个 $\psi_D \in W^{1,\infty}(\Omega)$成立。若 $a_n \to a_0$ 和 $b_n \to b_0$ 在 $L^1(\Omega)$ 中如 $n \to \infty$，则

$$\psi_n \to \psi_0 \quad in\ H^1(\Omega), \quad and \quad \lim_{n\to\infty} G_n(\psi_n) = G_0(\psi_0).$$

AppendixB. A comparison with GFBVISM

在本节中，我们将对所提出的模型 (3.1.3) 和 (3.2) 与一种密切相关的 VISM——基于几何流的VISM（GFBVISM）——进行比较分析。GFBVISM [13] 定义如下：

$$\mathcal{E}^{(2)}(u) = I_{\mathrm{np}}(u) + I_{\mathrm{p}}^{(2)}(u,\psi), \tag{B.1}$$

其中

$$I_{\mathrm{p}}^{(2)}(u,\psi) = \int_\Omega \left[\rho\psi - \frac{\epsilon(u)}{8\pi}|\nabla\psi|^2 - (1-u)B(\psi)\right] dx, \tag{B.2}$$

且 $\psi \in \mathcal{A}$ 满足

$$\nabla\cdot[\epsilon(u)\nabla\psi] - 4\pi(1-u)B'(\psi) + 4\pi\rho = 0 \quad \text{in } \Omega. \tag{B.3}$$

尽管 (3.1.3) 和 (3.2) 与 GFBVISM 之间存在某些相似之处，但三者之间仍存在根本性差异。

首先，(B) 是以一种临时的方式引入的，用于在溶质与溶剂之间构造一个过渡区域，但没有解释过渡参数 u 以及所预测能量的物理含义。

其次，人们注意到，GFBVISM [13] 的原始表述并未纳入约束条件 (3) 和 (3)。缺少这些约束条件，可能会导致 GFBVISM 模型中出现非物理的极小化子。例如，它可能允许 u 取平凡值，甚至取负值，而这些值在给定背景下都不具有物理意义。因此，纳入这些约束条件对于确保模型的解符合物理原理至关重要。

第三，也是最重要的一点，所提出的模型修正并改进了系综平均极性能量的推导。根据命题 3.1，可以猜想 $I_{\mathrm{p}}^{(2)}$近似于系综平均

极性能量。然而，公式 (B) 值得商榷，因为它是从一个错误的“熵”公式推导出来的。要说明这一点，从启发式角度出发，可以对熵取系综平均，得到

$$-T\langle S\rangle = -T\sum_{k\in\mathcal{K}} p_k S_k = \beta^{-1}\sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \int_\Omega \sum_{j=1}^{N_c} c_j^k \left[\ln(\mathsf{v}c_j^k) - 1\right] dx \quad \text{and} \quad \langle H\rangle := \langle E\rangle - T\langle S\rangle,$$

其中， S_k 定义见（2.1）。对所有 c_j^k求 $\langle H\rangle$ 的一阶变分，采用与注2.1类似的论证可得（2.1）。由（3）可知

$$c_j(x) = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k c_j^k(x) = \sum_{k\in\mathcal{K}} p_k \chi_{U_k}(x) c_j^k(x) = (1-u(x)) c_j^\infty e^{-\beta q_j \psi(x)}. \tag{B.4}$$

S_k的定义见（2.1）。将（B）代入（2.1）可得（B）。利用 $\langle H\rangle$中 c_j 的表达式（B），并添加常数项 $\beta^{-1}\sum_{j=1}^{N_c} c_j^\infty \int_\Omega (1-u)dx$，以如（3.2）那样调整零能量状态，可得极性能量公式（B）。从统计力学的角度来看，需要特别指出的是，前述推导中对“熵” $\langle S\rangle$ 和“亥姆霍兹自由能” $\langle H\rangle$ 的选取并不正确。因此，（3.1.3）修正了经典PB理论框架下的极性能量公式，但引入了不连续项$\chi_{\{u<1\}}$。在建立系综平均时，遵循正确的统计力学原理至关重要。此外，（3.2）通过考虑有限尺寸效应，进一步完善了EASE公式，并消除了不连续项$\chi_{\{u<1\}}$。

Funding Information

本研究部分获得了美国国家科学基金会的资助，资助项目包括 DMS-2306991（Shao、Zhao）、DMS-1818748 和 DMS-2306992 （ Chen ）、 DMS-2110914 （ Zhao ），以及阿拉巴马大学提供的一项 CARSCA 资助（ Shao ）。

Conflict of interest

作者声明，他们不存在可能影响本文所报告研究工作的已知财务利益冲突。尽管 Shan Zhao 博士是《计算与数学生物物理学》的期刊编辑，但他未参与本文的同行评审过程，也未参与最终决定。

Ethics Statement

本研究无需伦理审批。

Data availability statement

本文不适用数据共享，因为本研究未生成或分析任何数据集。

References

[1] N. A. Baker. 改进隐式溶剂模拟：以泊松方程为中心的观点。 *Current Opinion in Structural Biology*, 15 2 137 43, 2005（）：–。
[2] N. A. Baker、D. Sept、S. Joseph、M. J. Holst 和 J. A. McCammon。纳米系统静电学：在微管和核糖体中的应用。 *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(18):10037–10041, 2001。[3] P. Ball。如何在水中保持干燥。 *Nature*, 423(6935):25–26, 2003年5月。[4] P. W. Bates、G. W. Wei 和 S. Zhao。最小分子表面及其应用。 *Journal of Computational Chemistry* 29 3 380 91, 2008 , 0:–。
[5] J.J. Bikerman。第三十九篇：双电层的结构与容量。 *The London Edinburgh and Dublin Philosophical* , , , 0:–。 *Magazine and Journal of Science* 33 220 384 397, 1942
[6] I. Borukhov、D. Andelman 和 H. Orland。电解质溶液中大离子的吸附：一种修正的泊松–玻尔兹曼方程。 *Electrochimica Acta*, 46(2):221–229, 2000。[7] Itamar Borukhov、David Andelman 和 Henri Orland。电解质中的位阻效应：一种修正的泊松-玻尔兹曼方程。 *Phys. Rev. Lett.*, 79:435–438, 1997年7月。[8] A. H. Boschitsch 和 M. O. Fenley。用于求解非线性Poisson-Boltzmann方程的混合边界元与有限差分法。 *Journal of Computational Chemistry*, 25(7):935–955, 2004。[9] W. M. Botello-Smith、X. Liu、Q. Cai、Z. Li、H. Zhao 和 R. Luo。连续介质膜系统的数值泊松–玻尔兹曼模型。 *Chemical Physics Letters*, 555:274–281, 2013。

[10] G. Carlier 和 M. Comte。关于一个加权全变分最小化问题。 *J. Funct. Anal.*，250(1):214–226，2007。[11] J. Che、J. Dzubiella、B. Li 和 J. A. McCammon。隐式溶剂模型中的静电自由能及其变分。*The Journal of Physical Chemistry B*，112(10):3058–3069，2008。PMID：18275182。[12] C. J. Chen、R. Saxena 和 G. W. Wei。基于微分几何的病毒形成与演化多尺度模型。*Int. J. Biomed. Imaging*，2010(308627)，2010年。[13] Z. Chen、N. A. Baker 和 G. W. Wei。基于微分几何的溶剂化模型 I：欧拉表述。

J. Comput.，():–。

Phys. 229 22 8231 8258, 2010

[14] Z. Chen 和 Y. Shao。一种约束全变分溶剂化模型及研究溶质-溶剂界面轮廓的新方法。 *Comput. Math. Appl.*，130:119–136，2023年。[15] Z. Chen、S. Zhao、J. Chun、D. G. Thomas、N. A. Baker、P. W. Bates 和 G. W. Wei。非极性溶剂化分析的变分方法。 *The Journal of Chemical Physics*，137(8):084101，2012年。[16] L. T. Cheng、J. Dzubiella、A. J. McCammon 和 B. Li。水平集方法在非极性分子隐式溶剂化中的应用。 *Journal of Chemical Physics*，127(8)，2007年。[17] Mourad Choulli。半线性椭圆方程的延拓唯一性。 *arXiv:2208.08378*。[18] P. B. Crowley 和 A. Golovin。蛋白质-蛋白质界面中的阳离子-π相互作用。

Proteins: Structure Function and，，，():–。

Bioinformatics 59 2 231 239, 2005

[19] S. Dai、B. Li 和 J. Lu。分子溶剂化中相场自由能与边界力的收敛性。

Arch. Ration.，():–。[20]

Mech. Anal. 227 1 105 147, 2018

F. Dong 和 H. X. Zhou。静电作用对蛋白质-蛋白质复合物结合稳定性的贡献。 *Proteins*，65(1):87–102，2006年。[21] A. I. Dragan、C. M. Read、E. N. Makeyeva、E. I. Milgotina、M. E. Churchill、C. Crane-Robinson 和 P. L. Privalov。HMG盒与DNA的结合及弯曲：特异性的能量决定因素。

Journal of Molecular Biology 343 2 371 393,，():–。

2004

[22] J. Dzubiella、J. M. J. Swanson 和 J. A. McCammon。在连续介质溶剂模型中耦合疏水性、色散和静电作用。 *Phys. Rev. Lett.*，96:087802，2006年3月。[23] J. Dzubiella、J. M. J. Swanson 和 J. A. McCammon。在隐式溶剂模型中耦合非极性与极性溶剂化自由能。 *The Journal of Chemical Physics*，124(8):084905，2006年。[24] L. C. Evans 和 R. F. Gariepy。 *Measure theory and fine properties of functions*。高级数学研究。CRC出版社，博卡拉顿，佛罗里达州，1992年。[25] M. Feig 和 C. L. Brooks III。生物分子模拟中隐式溶剂模型的开发与应用最新进展。 *Curr Opin Struct Biol.*，14:217–224，2004年。[26] F. Fogolari 和 J. M. Briggs。关于泊松-玻尔兹曼自由能的变分方法。 *Chemical Physics Letters*，281 1 135():–139，1997年。[27] F. Fogolari、A. Brigo 和 H. Molinari。用于生物分子静电学的Poisson-Boltzmann方程：结构生物学工具。 *Journal of Molecular Recognition*，15(6):377–92，2002年。[28] D. Gilbarg 和 N. S. Trudinger。

Elliptic partial differential equations of second order 224 *Grundlehren der Math-*，卷号为。*ematischen Wissenschaften [Fundamental Principles of Mathematical Sciences]*

施普林格出版社，柏林，第二版，1983年。[29] J. A. Grant、B. T. Pickup、M. T. Sykes、C. A. Kitchen 和 A. Nicholls。高斯广义Born模型：在小分子中的应用。 *Physical Chemistry Chemical Physics*，9:4913–22，2007年。[30] P. Grochowski 和 J. Trylska。连续介质分子静电学、盐效应和反离子结合：泊松-玻尔兹曼理论及其修正综述。 *Biopolymers*，89(2):93–113，2007年。[31] Tzyy-Leng Horng。泊松-玻尔兹曼方程中位阻效应熵建模的评述与修正。*Entropy*，22(6):第632号论文，15，2020年。[32] Mustafa Sabri Kilic、Martin Z. Bazant 和 Armand Ajdari。大外加电压下电解质动力学中的位阻效应。I. 双电层充电。 *Phys. Rev. E*，75:021502，2007年2月。[33] Mustafa Sabri Kilic、Martin Z. Bazant 和 Armand Ajdari。大外加电压下电解质动力学中的位阻效应。II. 修正泊松-能斯特-普朗克方程。 *Phys. Rev. E*，75:021503，2007年2月。[34] L. A. Kuhn、M. A. Siani、M. E. Pique、C. L. Fisher、E. D. Getzoff 和 J. A. Tainer。表面可及性和分形密度测度揭示的蛋白质表面形貌与结合水分子的相互依存关系。 *Journal of Molecular Biology* 228 1 13 22, 1992

Journal of，():–。

[35] G. Lamm。泊松-玻尔兹曼方程。载于 K. B. Lipkowitz、R. Larter 和 T. R. Cundari 编，*Reviews in Computational Chemistry* 147 366 2003，页码–。

约翰·威利父子出版社有限公司，霍博肯，新泽西州，。[36] J. LeCrone、Y. Shao 和 G. Simonett。一致正则超曲面的表面扩散与Willmore流。*Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. S*，13(12):3503–3524，2020年。[37] B. Li。隐式溶剂中分子溶剂化的静电自由能最小化与泊松–玻尔兹曼方程。 *SIAM Journal on Mathematical Analysis*，40(6):2536–2566，2009年。[38] B. Li 和 Y. Liu。具有泊松-玻尔兹曼静电学的弥散溶质-溶剂界面：自由能变分与尖锐界面极限。 *SIAM J. Appl. Math.*，75(5):2072–2092，2015年。[39] C. Li、L. Li、J. Zhang 和 E. Alexov。基于网格的算法并行化的高效精确方法及其在Delphi中的实现。 *Journal of Computational Chemistry*，33(24):1960–1966，2012年。[40] L. Li、C. Li、Z. Zhang 和 E. Alexov。关于蛋白质的介电“常数”：用于大分子建模的平滑介电函数及其在Delphi中的实现。 *Journal of Chemical Theory and Computation*，9(4):2126–2136，2013年。PMID：23585741。

[41] D. L. Mobley、K. A. Dill 和 J. D. Chodera。小分子隐式溶剂模拟中的熵与构象变化处理。 *The Journal of Physical Chemistry B*，112(3):938–946，2008年。PMID: 18171044。[42] J. Mongan、C. Simmerling、J. A. McCammon、D. A. Case 和 A. Onufriev。具有简单、稳健分子体积校正的广义Born模型。 *Journal of Chemical Theory and Computation*，3(1):159–69，2007年。[43] Jan Pr
¨ *Moving interfaces and quasilinear parabolic evolution equations* 105 *Monographs* uss 和 Gieri *in Mathematics*
¨ Simonett。《》，第 卷，共 册。Birkhauser/Springer， [Cham], 2016。[44] K. A. Sharp 和 B. Honig。利用非线性Poisson-Boltzmann方程计算总静电能。*Journal of Physical Chemistry* 94 19 7684 7692, 1990 *The* ，( ): – Sep 。[45] R. S. Spolar、J. H. Ha 和 M. T. Record Jr.。蛋白质折叠及其他涉及蛋白质的非共价过程中的疏水效应。 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*，86(21):8382–8385，1989年。[46] J. M. J. Swanson、J. Mongan 和 J. A. McCammon。隐式溶剂模型中原子中心介电函数的局限性。 *Journal of Physical Chemistry B*，109(31):14769–72，2005年。[47] H. Tjong 和 H. X. Zhou。GBr6NL：一种能够准确再现非线性Poisson-Boltzmann方程溶剂化能的广义Born方法。 *Journal of Chemical Physics*，126:195102，2007年。[48] J. A. Wagoner 和 N. A. Baker。评估非极性平均溶剂化力的隐式模型：色散与体积项的重要性。 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*，103(22):8331–6，2006年。[49] B. Wang 和 G. W. Wei。基于微分几何的溶剂化模型中的参数优化。 *The Journal of chemical physics* 143 13 134119, 2015 ，( ): 。[50] G. W. Wei。基于微分几何的多尺度模型。 *Bulletin of Mathematical Biology*，72(6):1562–1622，2010年8月。[51] G. W. Wei 和 N. A Baker。用于生物分子建模的基于微分几何的溶剂化与电解质传输模型：综述。载于 *Many-Body Effects and Electrostatics in Biomolecules*，第435–480页。Jenny Stanford Publishing，2016年。[52] G. W. Wei、Y. H. Sun、Y. C. Zhou 和 M. Feig。分子多分辨率表面。 *arXiv:math-ph/0511001v1*，第1–11页，2005年。[53] S. Zhao。用于生物分子表面表示与溶剂化分析的伪时间耦合非线性模型。 *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering* 27 12 1964 1981, 2011 ，( ): – 。[54] Y. Zhao、Y. Kwan、J. Che、B. Li 和 J. A. McCammon。采用库仑场近似的生物分子隐式溶剂化相场方法。 *The Journal of chemical physics*，139(2):024111，2013年。[55] Y. Zhou。膜表面蛋白质曲率驱动的转动扩散。 *SIAM Journal on Applied Mathematics* 80 1 359 ，( ): –381，2020年。