

УДК 577.113

А.А. Мосунов, аспирант*Севастопольский национальный технический университет**ул. Университетская 33, г. Севастополь, Украина, 99053**E-mail: mosunovandrey@mail.ru***РАСЧЕТ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ЗАРЯДОВ И ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОЙ КОМПОНЕНТЫ ЭНЕРГИИ ДИМЕРИЗАЦИИ МОЛЕКУЛ АНТИОПУХОЛЕВОГО АНТИБИОТИКА ТОПОТЕКАНА**

Проведен анализ влияния на значения парциальных зарядов и электростатической энергии связывания молекул антибиотика топотекана Уровня теории (HF, DFT, MP2, полуэмпирические методы), базисного набора (STO-3G, 3-21G, 6-31G, 6-31G, 6-31G**), метода расчета заряда (Mulliken, NPA, CHelpG, МК). Сформулированы рекомендации для практических расчетов.*

Ключевые слова: *Топотекан, атомный заряд, электростатическое взаимодействие, димер, метод расчета заряда*

Введение. Известно, что электростатические силы оказывают заметное влияние при ассоциации биомолекул [1,2]. В водном окружении общая электростатическая энергия является суммой больших по величине и противоположных по знаку значений (парных атом-атомных кулоновских взаимодействий и электростатической энергии взаимодействия с молекулами воды) [3,4]. Эта особенность отражается на величине полной энергии Гиббса, в связи с чем, очень важно правильно выбрать метод для расчета электростатических зарядов.

Традиционно при расчетах электростатической энергии взаимодействия используют в качестве входных данных парциальные электрические заряды на атомах исследуемых соединений. В свою очередь, атомные заряды также являются рассчитываемыми параметрами с использованием специальных процедур. Многочисленные исследования продемонстрировали в общем случае существование зависимости величин расчетных зарядов от уровня используемой теории [5-8], базиса электронных волновых функций [5, 8, 9] и метода расчета зарядов [6, 8, 10, 11]. С целью выяснения степени влияния указанных факторов на величину атомных зарядов и на электростатическую константу энергии димеризации антибиотика топотекана (ТРТ) в настоящей работе рассмотрены наиболее распространенные в вычислительной химии полу- и неэмпирические методы. Антибиотик топотекан является одним из перспективных в комбинированной терапии соединений, используемых в настоящее время для лечения различных видов раковых заболеваний. Как было показано в работе [12], ТРТ демонстрирует выраженную тенденцию к агрегации в водном растворе, однако энергетика этого процесса по различным видам взаимодействий, включая электростатику, до сих пор неизвестна.

Целью исследования является выбор оптимальной стратегии расчетов парциальных зарядов и электростатической энергии ассоциации для ароматических молекул; расчет и анализ парциальных зарядов и электростатической энергии самоассоциации молекул антибиотика топотекана различными квантово-механическими методами.

Методика расчета.

Квантово-механический расчет атомных зарядов. В настоящей работе использовались наиболее распространенные полуэмпирические (AM1, PM3, Extended Huckel (EH), MNDO, MINDO3, CNDO, INDO, ZINDO) и неэмпирические (HF, DFT, MP2) приближения уравнения Шредингера (далее - «Уровень теории») и 5 стандартных базисов (STO-3G, 3-21G, 6-31G, 6-31G*, 6-31G**) для получения электронной плотности как входных данных для расчета атомных зарядов. Расчет атомных зарядов проводился с использованием двух групп методов (далее – «Метод расчета зарядов»), основанных на анализе заселенности (Mulliken и Natural Population Analysis – NPA) и Электростатического потенциала (ESP) (CHelpG и Merz-Kollman (МК)). Все квантово-механические расчеты проводились с использованием программы Gaussian 03 W.

Топотекан проявляет свою биологическую активность путем формирования устойчивых тройных молекулярных комплексов, состоящих из антибиотика, ДНК и топоизомеразы I (Торо I). Фермент Торо I формирует "зажим" вокруг разорванной В-формы ДНК, топотекан интеркалирует в ДНК, тем самым препятствуя продвижению по ней репликационной вилки. Таким образом, антибиотики семейства камптотецинов действуют как ингибиторы топоизомеразы I, нарушая тем самым процессы репликации и транскрипции опухолевых клеток. Молекула топотекана является незаряженной.

Расчет электростатической энергии. В работе использовался подход, основанный на решении нелинейного уравнения Пуассона-Больцмана при неявно заданном растворителе. В методе нелинейного уравнения Пуассона-Больцмана электростатическая энергия Гиббса, ΔG_{el} , молекул в водном окружении задана как объемный интеграл по всему пространству:

$$\Delta G_{el} = \iiint_{\infty} \left\{ \frac{\rho_f \Phi_f}{2} + \rho_f \Phi_f + \frac{\rho_m \Phi_m}{2} - (\rho_m \Phi + kTc[2 \cosh(\Phi) - 2]) \right\} dV, \quad (1)$$

где Φ_f и Φ_m – потенциалы, представляющие вклад фиксированных, f – и подвижных (ионных) зарядов, m , так что $\Phi_f + \Phi_m = \Phi$; Φ – это электростатический потенциал в заданной точке в единицах kT/e ; c – общая концентрация соли; ρ_m и ρ_f – это подвижная и фиксированная плотность зарядов (в единицах протонных зарядов), соответственно, так, что $\rho_f + \rho_m = \rho$; k – константа Больцмана; T – абсолютная температура.

Неизвестный потенциал получается из решения нелинейного уравнения Пуассона-Больцмана в каждой точке пространства:

$$\nabla[\epsilon(\vec{r})\nabla\Phi(\vec{r})] - \frac{8\pi^2 I}{kT} \sinh[\Phi(\vec{r})] + \frac{4\pi\rho_f(\vec{r})}{kT} = 0, \quad (2)$$

где ϵ – диэлектрическая постоянная; I – макроскопическая ионная сила раствора; $\vec{r}$ – радиус-вектор.

Поиск решения для уравнения (2) происходил методом конечных разностей, расчет Φ производился на сетке, имеющей кубическую форму и достаточно большой, чтобы исключить влияние краевых эффектов на значение заряда. Весь объем моделируемой системы представлялся как набор ячеек, достаточно малых, чтобы считать Φ внутри каждой ячейки точечным (центр ячейки), постоянным и определенным с заданной точностью.

Водно-солевое окружение (с большой диэлектрической постоянной, ϵ_e) задавалось неявно, с малой диэлектрической постоянной, ϵ_b , отделенное от водного окружения молекулярной поверхностью. Молекулярная поверхность определяется как геометрическое место центра пробной сферы с радиусом, равным радиусу Ван-дер-Ваальса водного окружения (1,4 Å) при его движении по поверхности ограниченной Ван-дер-Ваальсовой поверхностью молекулы.

В данной работе использовалась программа DelPhi (V 4.0) для решения нелинейного уравнения Пуассона-Больцмана и для расчета ΔG_{el} (1). Следующие компоненты общей электростатической энергии могут быть вычислены, используя программу DelPhi: энергия сольватации, ΔG_S , (т.е. энергия взаимодействия атомных зарядов растворенного вещества с индуцированными поверхностными зарядами на связях между растворенным веществом и водой); и кулоновская энергия, ΔG_C , (т.е. энергия взаимодействия между атомами в растворителе):

$$\Delta G_{el} = \Delta G_S + \Delta G_C. \quad (3)$$

Электростатическая энергия димеризации рассчитывалась на основании (3) для димера и мономера антибиотика как

$$\Delta G_{el} = \Delta G_{el}^{dim} - 2\Delta G_{el}^{mon}. \quad (4)$$

Структура димерного комплекса TPT была получена ранее в работе [12].

Результаты и обсуждение.

Анализ распределения зарядов на молекулах лиганда. Анализ влияния трех основных факторов: Уровень теории, Базиса и Метода расчета заряда на атомные заряды производился при помощи стандартного отклонения (корень квадратный из суммы квадратов отклонений от среднего значения, рассчитанные по данному распределению зарядов на молекуле) как интегральной характеристики степени влияния данного фактора на атомный заряд. Стандартное отклонение проще анализировать, и оно содержит информацию о деформации распределения зарядов по всей молекуле, т.е. среднее уменьшение или увеличение абсолютной величины атомного заряда. Результаты расчетов стандартного отклонения представлены в таблице 1.

Дальнейший анализ таблицы 1 удобнее проводить путем усреднения стандартного отклонения по каждому суб-фактору среди всех трех факторов. Осредненные таким образом стандартные отклонения сгруппированы по базовым факторам и представлены в таблице 2.

Зависимость от базиса. Из таблицы 2 видно, что распределение зарядов на молекуле TPT зависит от базиса (фактор 1), что также характерно и для более простых органических молекул [5,8,9]. Среди суб-факторов фактора 1 базис STO-3G в среднем дает заниженное значение заряда. Аналогичный вывод был сделан в работе [8] относительно атомов кислорода в молекуле воды, и в целом согласуется с общим представлением о том, что базис STO-3G не подходит для использования в молекулярном моделировании в водном окружении. Следовательно, базис STO-3G не может быть рекомендован для расчетов атомных зарядов в ароматических молекулах. Напротив, базисы 3-21G, 6-31G, 6-31G*, 6-31G** дают в среднем близкие результаты (в пределах 0,03e), что, в принципе, дает основание использовать эти базисы в равной степени для расчетов атомных зарядов ароматических молекул.

Таблиця 1– Общая электростатическая энергия (кДж/моль) для самоассоциации антибиотика топотекана

Метод расчета заряда	Уровень теории	Базис	СКО	ΔG_{el} , ккал/моль	Метод расчета заряда	Уровень теории	Базис	СКО	ΔG_{el} , ккал/моль																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
Mulliken	AM1	VSTO-6G (5D,7F)	0,17	2	Merz-Kollman	HF	STO-3G	0,31	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	CNDO		0,14	1			3-21G	0,39	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	EH		0,09	0			6-31G	0,42	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	INDO		0,17	1			6-31G*	0,35	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	MINDO3		0,25	2			6-31G**	0,34	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	MNDO		0,25	2		DFT	STO-3G	0,28	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	PM3		0,16	1			3-21G	0,33	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	ZINDO		0,19	2			6-31G	0,35	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	HF	STO-3G	0,16	1			6-31G*	0,30	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		3-21G	0,43	9			6-31G**	0,30	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		6-31G	0,40	9		MP2	STO-3G	0,28	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		6-31G*	0,40	8			3-21G	0,34	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		6-31G**	0,36	6			6-31G	0,37	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	DFT	STO-3G	0,15	1			6-31G*	0,31	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		3-21G	0,36	6			6-31G**	0,31	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		6-31G	0,30	5	NPA	HF	STO-3G	0,16	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		6-31G*	0,33	5			3-21G	0,40	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		6-31G**	0,29	4			6-31G	0,41	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	MP2	STO-3G	0,14	1			6-31G*	0,41	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		3-21G	0,35	6			6-31G**	0,41	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
		6-31G	0,31	5		DFT	STO-3G	0,14	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
6-31G*		0,34	5	3-21G			0,36	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
6-31G**		0,29	4	6-31G			0,38	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
CHelpG	HF	STO-3G	0,28	3			NPA	HF	6-31G*	0,38	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		3-21G	0,40	6					6-31G**	0,39	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		6-31G	0,43	9	MP2	STO-3G			0,14	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
		6-31G*	0,36	5		3-21G			0,35	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
		6-31G**	0,36	5		6-31G			0,38	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
		DFT	STO-3G	0,25		2		6-31G*	0,38	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
	3-21G		0,33	4		6-31G**		0,38	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	6-31G		0,36	5	CHelpG	NPA		MP2	DFT	HF	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	MP2	DFT	

Таблиця 2– Стандартные отклонения атомных зарядов в 1е единицах усреднены по всем суб-факторам в пределах каждого базового фактора

Суб-фактор	СКО
Базисный набор	
STO-3G	0,21
3-21G	0,36
6-31G	0,37
6-31G*	0,35
6-31G**	0,34
Метод расчета зарядов	
Mulliken	0,35
NPA	0,39
CHelpG	0,34
МК	0,34
Уровень теории	
HF	0,358
DFT	0,310
MP2	0,313

Базис 6-31G** является наиболее полным базисом, а базис 6-31G* дает аналогичное (в пределах 0,01e) распределение зарядов. Из этого следует, что базис 6-31G* можно всегда использовать для начальных расчетов заряда, вместо требующего значительно больших затрат времени базиса 6-31G**. Этот результат согласуется с мнением о том, что, начиная с базиса 6-31G* разброс значений зарядов слабо зависит от выбора базиса.

Зависимость от метода расчета зарядов. Из Таблицы 2 видно, что ESP-методы (CHelpG и МК) дают статистически похожие результаты, в то время как заряды, рассчитанные методом анализа заселенности (Mulliken и NPA), явно отличаются от результатов ESP-методов. Исчерпывающая проверка различных методов расчета зарядов проведенная в работе [6] для простых молекул, позволила сделать вывод, что ESP-методы (такие как МК, CHelpG и RESP) предпочтительнее, чем методы анализа заселенности (NPA и Mulliken). Учитывая это, результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что методы анализа заселенности не могут быть рекомендованы для расчетов зарядов ароматических молекул.

Зависимость от уровня теории. Из сравнения данных в таблицах 1, 2 видно, что полуэмпирические и неэмпирические методы в среднем дают статистически различные результаты. Считая заряды, полученные неэмпирическими методами, наиболее надежными, можно утверждать, что полуэмпирические методы дают заниженную величину атомного заряда. Следовательно, их не следует использовать для расчета зарядов ароматических молекул.

Важный вывод следует из анализа таблицы 2 для неэмпирических методов: методы DFT и MP2 дают заряды одного качества в пределах 0,01e. DFT гораздо быстрее, чем MP2 (на процессорах Intel Core 2 Duo 2.66ГГц и Intel Core 2 Duo 1.5 ГГц DFT ~ 5-10 мин., MP2 ~ часы-дни), что дает возможность рекомендовать DFT вместо MP2 метода для расчетов зарядов ароматических молекул. Напротив, метод HF приводит в среднем к завышенным значениям атомных зарядов, и, таким образом, не может быть рекомендован для расчетов. Отличие результатов расчетов по методу HF от DFT и MP2 также отмечалось ранее для более простых молекул [7,8].

Анализ зависимости электростатической энергии димеризации TPT от использованной модели расчета зарядов. Заряды, рассчитанные в предыдущем подразделе различными методами, были использованы в качестве входных данных для решения нелинейного уравнения Пуассона-Больцмана в программе DelPhi (см. методику расчетов).

В таблице 1 приведены результаты расчетов полной электростатической энергии самоассоциации молекул антибиотика. Из таблицы следует, что, сделанные выше выводы по отношению к зависимости атомных зарядов от метода расчета в целом применимы и по отношению к энергии. В частности, полуэмпирические методы дают значительное расхождение с неэмпирическими методами расчета. Также базис STO-3G дает заниженную энергию, по сравнению со всеми остальными базисами. Кроме того, как и следовало ожидать, DFT и MP2 теории дают в среднем близкие энергии расчетных результатов, в то время как теория HF приводит к несколько завышенным энергиям.

Рекомендации, сформулированные выше, можно обобщить следующим образом:

Выводы.

1. Базис STO-3G, полуэмпирические методы (AM1, PM3, EH, CNDO, INDO, MINDO3, MNDO, ZINDO) и теория HF не рекомендуются для использования при вычислении зарядов и электростатической энергии.
2. Теория DFT дает в среднем аналогичное распределение зарядов по сравнению с ресурсоемкой теорией MP2 и, таким образом, рекомендуется для использования вместо MP2.
3. Базисы 6-31G* и 6-31G** дают в среднем подобные распределения зарядов. 6-31G* рекомендуется для использования вместо ресурсоемкого базиса 6-31G**.

Результаты настоящей работы будут в дальнейшем использоваться в полном энергетическом анализе комплексообразования антибиотика топотекана с биомолекулами.

Перспективой дальнейших исследований является использование полученных в настоящей работе результатов для уменьшения времени, затрачиваемого на расчеты в последующих исследованиях без потери качества результатов.

Библиографический список

1. Davis M. E. Electrostatics in Biomolecular Structure and Dynamics / M. E. Davis, J.A. McCammon // Chem Rev. — 1990. — № 90. — P. 509–521.
2. Sharp K.A. Calculating total electrostatic energies with the nonlinear Poisson-Boltzmann equation / K. A. Sharp, B. Honig // J. Phys. Chem. — 1990. — № 94. — P. 7684–7692.
3. Talley K. On the electrostatic component of protein-protein binding free energy / K. Talley [and others] // PMC Biophysics. — 2008. — 1:2. — P. 1–23.
4. Kostjukov V. V. Electrostatic contribution to the energy of binding of aromatic ligands with DNA / V.V. Kostjukov, N.M. Khomytova, D.B. Davies, M.P. Evstigneev // Biopolymers. — 2008. — № 89. — P. 680–690.

5. Volkov A. Dependence of the intermolecular electrostatic interaction energy on the level of theory and the basis set / A. Volkov, H.F. King, P. Coppens // J. Chem. Theory Comput. — 2006. — № 2. — P. 81–89.
6. Sigfridsson E. Comparison of methods for deriving atomic charges from the electrostatic potential and moments / E. Sigfridsson, U. Ryde // J. Comput. Chem. — 1998. — № 19. — P. 377–395.
7. St-Amant A. Calculation of molecular geometries, relative conformational energies, dipole moments, and molecular electrostatic potential fitted charges of small organic molecules of biochemical interest by density functional theory / A. St-Amant, W.D. Cornell, P.A. Kollman, T.A. Halgren // J. Comput. Chem. — 2004. — № 16. — P. 1483–1506.
8. Martin F. Charge distribution in the water molecule – a comparison of methods / F. Martin, H. Zipse // J. Comput. Chem. — 2005. — № 26. — P. 97–105.
9. Wiberg K.B. Comparison of atomic charges derived via different procedures / K.B. Wiberg, P.R. Rablen // J. Comput. Chem. — 1993. — № 14. — P. 1504–1518.
10. Maciel G.S. Charges derived from electrostatic potentials: Exploring dependence on theory and geometry optimization levels for dipole moments / G.S. Maciel, E. Garcia // Chem. Phys. Lett. — 2005. — № 409. — P. 29–33.
11. Basma M. Solvated ensemble averaging in the calculation of partial atomic charges / M. Basma [and others] // J. Comput. Chem. — 2001. — № 22. — P. 1125–1137.
12. Мосунов А.А. Исследование самоассоциации антибиотика топотекана / А.А. Мосунов, С.Н. Симонова, А.О. Розвадовская // Вестник СевГТУ. Сер. Физика и математика: сб. науч. тр. — 2007. — № 85. — С. 54–58.
13. Rocchia W. Rapid grid-based construction of the molecular surface and the use of induced surface charge to calculate reaction field energies: applications to the molecular systems and geometric objects / W. Rocchia [and others] // J. Comput. Chem. — 2002. — № 23. — P. 128–137.
14. Bayly C. L. A well-behaved electrostatic potential based methods using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model / C.L. Bayly, P. Cieplak, W.D. Cornell, P.A. Kollman // J. Phys. Chem. — 1993. — № 97. — P. 10269–10280.
15. Beck B. VESPA: a new, fast approach to electrostatic potential-derived atomic charges from semiempirical methods / B. Beck, T. Clark, R.C. Glen // J. Comput. Chem. — 1997. — № 18. — P. 744–756.

Поступила в редакцию 21.06.2009 г.