

УДК 536.75; 538.9

РАСЧЕТ ЭНЕРГИИ ГИББСА ОБРАЗОВАНИЯ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕТОДОМ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОГО ИНТЕГРИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГАРМОНИЧЕСКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ НА ДВИЖЕНИЕ АТОМОВ

Ф. В. Григорьев¹

Предложен новый способ построения термодинамического цикла для расчета энергии Гиббса образования межмолекулярных комплексов методом термодинамического интегрирования с использованием гармонических ограничений, накладываемых на координаты атомов. Траектория, по которой ведется интегрирование, получена методом молекулярной динамики с использованием силового поля MMFF94 для расчета потенциальной энергии межатомного взаимодействия. Показано, что предложенный способ построения термодинамического цикла обеспечивает корректный учет потенциала, обеспечивающего гармонические ограничения, а также минимизирует флуктуации потенциальной энергии комплекса при промежуточных значениях переменной интегрирования. С использованием предложенного подхода проведены расчеты энергии Гиббса для комплекса бензол–циклодекстрин.

Ключевые слова: термодинамическое интегрирование, свободная энергия образования комплексов, константа связывания, термодинамический цикл.

1. Введение. Предсказание стабильности межмолекулярных комплексов при различных условиях является актуальной задачей, имеющей прикладное применение. Одна из таких задач — определение стабильности межмолекулярных донорно-акцепторных комплексов, входящих в состав гибридных солнечных батарей [1]. От стабильности этих комплексов зависит структура поверхности раздела между донорной и акцепторной фазами, что, в свою очередь, влияет на характеристики функциональных слоев (транспорт носителей, скорость рекомбинации электрон-дырочных пар, квантовый выход), формирующих активную среду солнечных батарей.

В равновесных условиях стабильность комплекса характеризуется свободной энергией Гиббса ΔG_b его образования, определяемой как разность свободной энергии Гиббса конечного состояния (молекулы в составе комплекса) и начального состояния (молекулы в свободном состоянии). Наиболее последовательный способ расчета ΔG_b средствами молекулярного моделирования связан с использованием метода термодинамического интегрирования (ТИ; thermodynamic integration, TI) [2], при котором система плавно переходит из начального в конечное состояние. Для корректного расчета энергии ΔG_b методом ТИ требуется проведение молекулярно-динамического (МД) моделирования системы либо моделирования методом Монте-Карло (МК).

В настоящее время метод ТИ достаточно широко используется для расчета ΔG_b различных межмолекулярных комплексов [3–6]. Для уменьшения времени моделирования вклада в ΔG_b , обусловленные движением и вращением молекул как целого, как правило, вычисляются аналитически по известным выражениям [5]. При МД- или МК-моделировании на координаты атомов накладываются соответствующие ограничения. Кроме того, одной из особенностей метода ТИ является то, что система проходит через ряд нефизических состояний (подробнее см. ниже). Для того чтобы избежать флуктуаций, связанных с движением с нефизическим потенциалом, на координаты атомов на некоторых участках траектории также накладываются ограничения. В связи с этим термодинамический цикл моделирования должен быть построен таким образом, чтобы учесть вклад в расчетную величину ΔG_b от потенциала, обеспечивающего упомянутые ограничения. В настоящей статье рассматривается один из возможных способов построения такого цикла. Проведены тестовые расчеты для комплекса бензол–циклодекстрин.

2. Выражение для свободной энергии Гиббса образования межмолекулярного комплекса через статистические интегралы. Экспериментально определяемая величина свободной энергии

¹ Научно-исследовательский вычислительный центр, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, 119991, Москва; науч. сотр., e-mail: fedor.grigoriev@gmail.com

образования межмолекулярного комплекса АВ из молекул А и В дается следующим выражением:

$$\Delta G_b = -RT \ln \frac{C_{AB}}{C_A C_B}, \quad C_A = \frac{N_A}{V N_0}, \quad C_B = \frac{N_B}{V N_0}, \quad C_{AB} = \frac{N_{AB}}{V N_0}, \quad (1)$$

где R — универсальная газовая постоянная; T — температура системы; C_A , C_B и C_{AB} — молярные концентрации молекул А, В и комплекса АВ; N_A , N_B и N_{AB} — число молекул А, В и комплекса АВ; N_0 — число Авогадро; V — полный объем системы. Для расчета ΔG_b методами молекулярного моделирования необходимо выразить (1) через одночастичные статистические интегралы [2].

Запишем свободную энергию G системы, в которой находятся N_A и N_B молекул А и В и N_{AB} комплексов АВ:

$$G = -RT \ln \frac{Z}{N_A! N_B! N_{AB}!}.$$

В приближении идеального газа статистическая сумма Z запишется в виде

$$\begin{aligned} Z &= \int \exp \left(-\frac{1}{kT} \left(\sum_{i=1}^{N_A} W_{A i} + \sum_{i=1}^{N_B} W_{B i} + \sum_{i=1}^{N_{AB}} W_{AB i} \right) \right) \prod_{i=1}^{N_A} d\Gamma_{A i} \prod_{i=1}^{N_B} d\Gamma_{B i} \prod_{i=1}^{N_{AB}} d\Gamma_{AB i} = \\ &= \left[\int \exp \left(-\frac{W_A}{kT} \right) d\Gamma_A \right]^{N_A} \left[\int \exp \left(-\frac{W_B}{kT} \right) d\Gamma_B \right]^{N_B} \left[\int \exp \left(-\frac{W_{AB}}{kT} \right) d\Gamma_{AB} \right]^{N_{AB}} = Z_A^{N_A} Z_B^{N_B} Z_{AB}^{N_{AB}}, \end{aligned} \quad (2)$$

где k — постоянная Больцмана, $W_{A i}$ — потенциальная энергия i -й молекулы вида А; $W_{B i}$ — потенциальная энергия i -й молекулы вида В; $W_{AB i}$ — потенциальная энергия i -го комплекса АВ; $d\Gamma_{A i} = \frac{dp_{ix} dp_{iy} dp_{iz} dx_i dy_i dz_i}{(2\pi\hbar)^3}$; \hbar — постоянная Планка; p_{ix} , p_{iy} , p_{iz} , x_i , y_i , z_i — проекции импульса i -й частицы на оси системы координат и координаты i -й частицы вида А; $d\Gamma_{B i}$ и $d\Gamma_{AB i}$ определяются аналогично; Z_A , Z_B и Z_{AB} — одночастичные статистические интегралы.

Условие равновесия молекул А, В и комплексов АВ имеет вид

$$\frac{\partial G}{\partial N_{AB}} = 0. \quad (3)$$

Из (2) и (3) после преобразований получим

$$-RT \ln \frac{V N_0 Z_{AB}}{Z_A Z_B} = -RT \ln \frac{C_{AB}}{C_A C_B}. \quad (4)$$

Из сравнения (1) и (4) следует, что

$$\Delta G_b = -RT \ln \frac{V N_0 Z_{AB}}{Z_A Z_B}. \quad (5)$$

Таким образом, мы выразили свободную энергию Гиббса образования межмолекулярного комплекса ΔG_b через одночастичные статистические интегралы Z_{AB} , Z_A и Z_B .

3. Метод термодинамического интегрирования для расчета ΔG_b . Перепишем (5) следующим образом:

$$\Delta G_b = G_{AB} - G_A - G_B - RT \ln V N_0. \quad (6)$$

Из (6) следует, что искомая величина ΔG_b получается как разность свободной энергии комплекса G_{AB} и его компонентов G_A , G_B в несвязанном состоянии. Это обстоятельство порождает определенную вычислительную трудность, которая заключается в том, что относительно малая величина ΔG_b вычисляется как разность больших величин. Ясно, что погрешность расчета в таком случае может быть достаточно большой. Например, при образовании комплекса “гость–хозяин” в свободную энергию “хозяина” могут давать вклад его молекулярные фрагменты, непосредственно не участвующие в связывании и не влияющие на ΔG_b . В случае значительных флуктуаций G_{AB} , обусловленных движением этих фрагментов, погрешность расчета ΔG_b возрастает. Для того чтобы избежать указанных трудностей, для расчета ΔG_b используют метод термодинамического интегрирования, позволяющий определить изменение свободной энергии системы ΔG при квазиравновесном появлении в ней внешнего потенциала U_{ext} :

$$\Delta G = G_f - G_i, \quad G_f = -kT \ln \int \exp \left(-\frac{U_f}{kT} \right) d\Gamma = -kT \ln Z_f, \quad G_i = -kT \ln \int \exp \left(-\frac{U_i}{kT} \right) d\Gamma = -kT \ln Z_i,$$

где U_i — начальный потенциал и $U_f = U_i + U_{ext}$ — конечный потенциал.

Введем безразмерный параметр λ и определим зависимость потенциальной энергии системы от λ следующим образом:

$$U(\lambda) = U_i + \lambda U_{ext}.$$

Тогда

$$\Delta G(\lambda) = \int_0^\lambda \frac{\partial G(\lambda')}{\partial \lambda'} d\lambda', \quad \Delta G = \Delta G(\lambda)|_{\lambda=1}.$$

Отсюда получим

$$\Delta G = \int_0^1 \langle U_{ext} \rangle_\lambda d\lambda. \tag{7}$$

Выражение (7) является основным при использовании метода ТИ для расчета ΔG_b . Из (7) следует, что, в отличие от прямого вычисления ΔG_b как разности двух больших величин (см. формулу (6)), в рамках метода ТИ искомая величина получается путем интегрирования по λ , усредненного по МД-траектории значения внешнего потенциала.

При использовании (7) для расчета следует учитывать, что система при интегрировании проходит через ряд промежуточных состояний, не имеющих физического смысла. С этим связаны некоторые трудности, о которых сказано ниже.

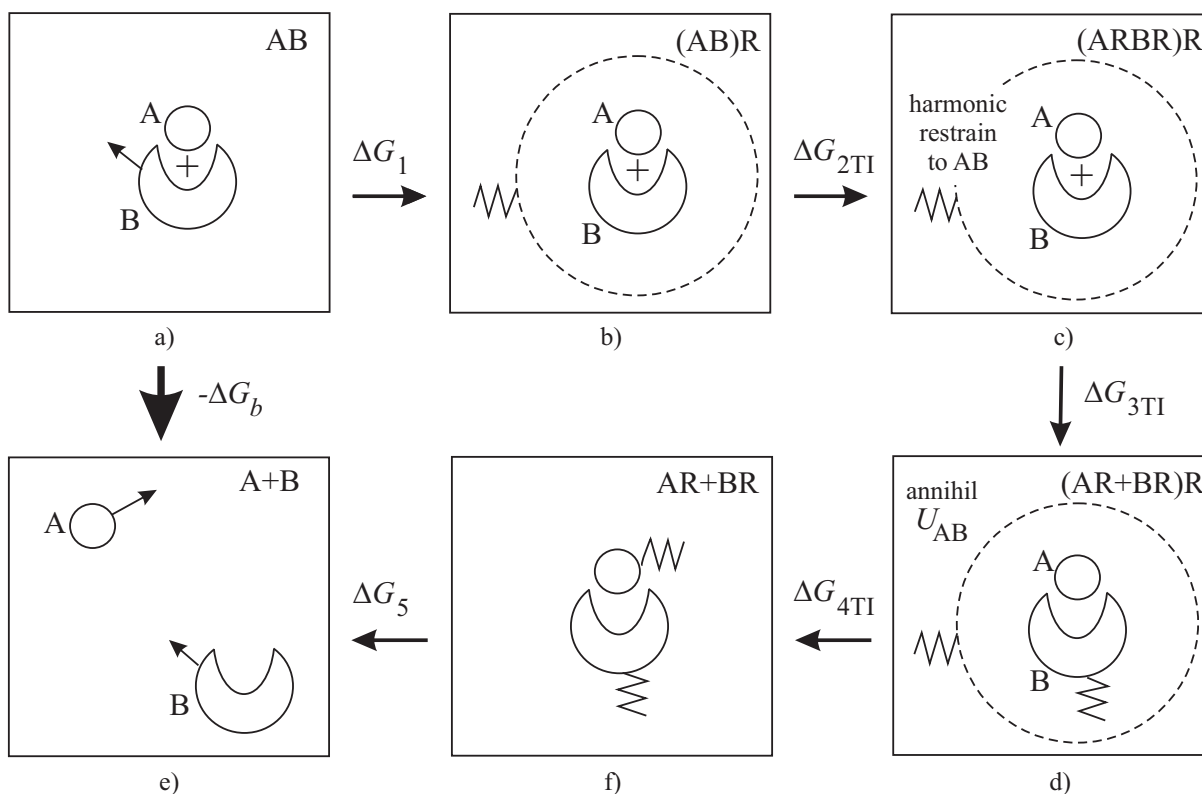


Рис. 1. Схема построения термодинамического цикла для расчета свободной энергии ΔG_b образования комплекса

4. Построение термодинамического цикла для расчета ΔG_b методом ТИ. При использовании метода ТИ для расчета ΔG_b в качестве внешнего потенциала U_{ext} естественно выбрать энергию межмолекулярного взаимодействия между компонентами комплекса. Тогда получим формулу

$$\Delta G_b = \int_0^1 \langle U_{ext} \rangle_\lambda d\lambda, \tag{8}$$

в которой начальная потенциальная энергия системы имеет вид $U(\lambda)|_{\lambda=0} = U_A + U_B$, а конечная — $U(\lambda)|_{\lambda=1} = U_A + U_B + U_{AB}$.

При непосредственном расчете ΔG_b по формуле (8) возникают вычислительные трудности, связанные с отталкивательной частью U_{AB} . В самом деле, в начальной стадии интегрирования, когда U_{AB} еще мало, компоненты комплекса могут в буквальном смысле проходить друг сквозь друга, поскольку нет никаких ограничений на их движение. По мере роста U_{AB} такие ограничения постепенно появляются. Например, при моделировании комплекса циклодекстрина с малой молекулой последняя должна оказаться внутри полости циклодекстрина ($\lambda = 1$). При МД-моделировании при промежуточных значениях λ малая молекула может выйти из полости и остаться за ее пределами, поскольку при увеличении λ на величину шага интегрирования $\Delta\lambda$ отталкивательная часть U_{AB} может оказаться слишком большой, чтобы молекула могла вернуться. В таком случае конечное состояние не будет являться межмолекулярным комплексом, а в результате такого расчета мы не получим ΔG_b .

Для того чтобы при моделировании избежать таких ситуаций, на компоненты комплекса накладываются гармонические ограничения, влияние которых необходимо учесть. Термодинамический цикл для расчета ΔG_b , удовлетворяющий этим условиям, показан на рис. 1.

С практической точки зрения удобно рассчитывать не ΔG_b , а свободную энергию диссоциации комплекса, равную $-\Delta G_b$. В самом деле, сначала необходимо убедиться в устойчивости комплекса путем проведения МД-моделирования с полной потенциальной энергией $U = U_A + U_B + U_{AB}$. Таким образом, в качестве начального состояния удобно выбрать то, в котором компоненты уже находятся в составе комплекса (рис. 1а, состояние АВ). Конечное состояние — молекулы А и В могут свободно двигаться — показано на рис. 1е. Переход от начального к конечному состоянию происходит через ряд промежуточных, выбор которых обусловлен стремлением избежать вычислительных трудностей, о которых сказано выше.

Рассмотрим более подробно переходы в рамках указанного способа построения термодинамического цикла и соответствующие вклады в ΔG_b . При расчете удобно исключить движение комплекса как целого (ΔG_i). Для этого мы накладываем на движение центра масс комплекса гармонические ограничения путем введения в полную потенциальную энергию системы следующего выражения:

$$U_{cm} = \gamma(r_{cm} - r_{0,cm})^2, \quad (9)$$

где γ — постоянная упругости, r_{cm} , $r_{0,cm}$ — текущие и начальные координаты центра масс комплекса соответственно (рис. 1б, состояние (АВ)R). Соответствующий вклад ΔG_1 в ΔG_b можно вычислить аналитически. Далее, на движение центров масс компонентов А и В комплекса АВ накладываются гармонические ограничения (состояние (ARBR)R), чтобы не допустить существенных флуктуаций относительных координат молекул А и В при последующем уничтожении межмолекулярного взаимодействия (вклад ΔG_{2TI}). В соответствии с выражением (9) необходимо вычислить изменение свободной энергии при уничтожении потенциальной энергии взаимодействия молекул А и В (состояние (AR+BR)R), соответствующий вклад ΔG_{3TI} . После этого снимаются гармонические ограничения на движение центра масс молекул А и В как целого (состояние AR+BR, соответствующий вклад ΔG_{4TI}). Наконец, последний переход — снятие гармонических ограничений на движение центров масс молекул А и В по отдельности (состояние А+В, вклад ΔG_5) — можно вычислить аналитически.

Величина ΔG_b в рамках рассмотренного термодинамического цикла дается выражением

$$-\Delta G_b = \Delta G_1 + \Delta G_{2TI} + \Delta G_{3TI} + \Delta G_{4TI} + \Delta G_5, \quad (10)$$

представляющим собой сумму вкладов, каждый из которых отвечает переходу из одного промежуточного состояния в другое (рис. 1). Нижний индекс TI означает необходимость использования метода термодинамического интегрирования на основе МД-моделирования при вычислении соответствующего вклада.

Слагаемые в (10) определяются по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \Delta G_1 &= -RT \ln \frac{Z_{(AB)R}}{VN_0 Z_{AB}}; & \Delta G_{2TI} &= -RT \ln \frac{Z_{(ARBR)R}}{Z_{(AB)R}}; & \Delta G_{3TI} &= -RT \ln \frac{Z_{(AR+BR)R}}{Z_{(ARBR)R}}; \\ \Delta G_{4TI} &= -RT \ln \frac{Z_{AR} Z_{BR}}{Z_{(AR+BR)R}}; & \Delta G_5 &= -RT \ln \frac{Z_A Z_B}{Z_{AR} Z_{BR}}. \end{aligned} \quad (11)$$

Каждое из них представляет собой изменение свободной энергии Гиббса при переходе из одного промежуточного состояния в другое; кроме того, в ΔG_1 включено слагаемое $RT \ln VN_0$ из (6). Путем подстановки (11) в (10) легко убедиться, что получается искомое выражение (5).

5. Учет вклада в ΔG_b от поступательных степеней свободы. Физический смысл слагаемых ΔG_1 и ΔG_5 в (10) — учет вклада ΔG_b от поступательных степеней свободы посредством наложения гармонических ограничений на движение центра масс комплекса (ΔG_1) и снятия аналогичных ограничений на движение центров масс молекул А и В (ΔG_5). Эти вклады могут быть вычислены аналитически. Поскольку потенциальная энергия комплекса не зависит от положения его центра масс, в статистической сумме комплекса Z_{AB} можно провести интегрирование по соответствующей переменной:

$$Z_{AB} = \int \exp(-\beta U_{AB}) d\Gamma = V \int \exp(-\beta U_{AB}) d\Gamma_i,$$

где $\beta = \frac{1}{kT}$ и $d\Gamma_i$ — элемент конфигурационного пространства с учетом проведенного интегрирования по координате центра масс комплекса. Аналогичное интегрирование можно провести и в выражениях для статистических сумм, отвечающих свободному движению молекул А и В:

$$Z_{A(B)} = \int \exp(-\beta U_{A(B)}) d\Gamma = V \int \exp(-\beta U_{A(B)}) d\Gamma_i.$$

При наложении гармонических ограничений на движение центра масс выражение для статистической суммы запишется следующим образом:

$$Z_{(AB)R} = \int \exp(-\beta(U_{AB} + \gamma(r - r_0)^2)) d\Gamma = \left(\frac{\pi}{\beta\gamma}\right)^{3/2} V \int \exp(-\beta U_{AB}) d\Gamma_i.$$

Тогда получим

$$\Delta G_{1,5} = \Delta G_1 + \Delta G_5 = RT \ln N_0 \left(\frac{\pi}{\beta\gamma}\right)^{3/2}. \tag{12}$$

Если энергия при МД-моделировании вычисляется в ккал/моль, а расстояние \AA , то для вычисления $\Delta G_{1,5}$ при комнатной температуре получим формулу $\Delta G_{1,5} = -(3.9 + 0.6 \ln \gamma^{3/2})$ ккал/моль. Если энергия вычисляется в кДж/моль, а расстояние в нм, то $\Delta G_{1,5} = (6.4 - 2.5 \ln \gamma^{3/2})$ кДж/моль.

6. Вычислительная схема для расчета ΔG_b в рамках построенного термодинамического цикла. Условия МД-моделирования. С учетом (10), (12) получаем следующее выражение для искомой величины:

$$-\Delta G_b = RT \ln N_0 \left(\frac{\pi}{\beta\gamma}\right)^{3/2} + \Delta G_{2TI} + \Delta G_{3TI} + \Delta G_{4TI}. \tag{13}$$

Как уже было сказано выше, первое слагаемое в (13) вычисляется аналитически. Последние три слагаемых рассчитываются с использованием метода ТИ на основе молекулярно-динамического моделирования в соответствии с (8). В качестве внешнего потенциала U_{ext} используются следующие выражения:

$\Delta G_{2TI} : U_{ext} = \gamma(r_{cmA} - r_{0,cmA})^2 + \gamma(r_{cmB} - r_{0,cmB})^2$, где r_{cmA} , $r_{0,cmA}$ и r_{cmB} , $r_{0,cmB}$ — текущие и начальные координаты центров масс молекул А и В соответственно;

$\Delta G_{3TI} : U_{ext} = -\sum_{i,j} U_{ABij}$, где U_{ABij} — потенциальная энергия межмолекулярного взаимодействия;

суммирование ведется по атомам, относящимся к молекулам А (индекс i) и В (индекс j).

$\Delta G_{4TI} : U_{ext} = -\gamma(r_{cmAB} - r_{0,cmAB})^2$, где r_{cmAB} , $r_{0,cmAB}$ — текущие и начальные координаты центра масс комплекса АВ; начальные значения $r_{0,cmAB}$ берутся из снимка МД-траектории, которым оканчивается моделирование на стадии, в которой вычисляется ΔG_{3TI} .

7. Пример расчета для комплекса бензол–циклодекстрин. Описанный выше метод был апробирован на примере комплекса бензол–циклодекстрин (рис. 2). На графике показано изменение свободной энергии на различных стадиях вычисления. На промежутке от 0 до 40 пс идет термализация и уравнивание комплекса, а также накладываются гармонические ограничения на движение центра масс комплекса (соответствующий вклад ΔG_i вычисляется аналитически), от 40 до 80 пс — накладываются гармонические ограничения на движение центров масс компонентов комплекса, от 80 до 180 пс — убирается потенциал межмолекулярного взаимодействия между компонентами комплекса, от 180 до 220 пс — снимаются гармонические ограничения на движение центра масс комплекса. Кроме того, необходимо еще учесть вклад в ΔG_b от гармонических ограничений на движение центров масс компонентов комплекса ΔG_5 , который вычисляется аналитически (см. предыдущий раздел). Результирующие величины для ΔG_b

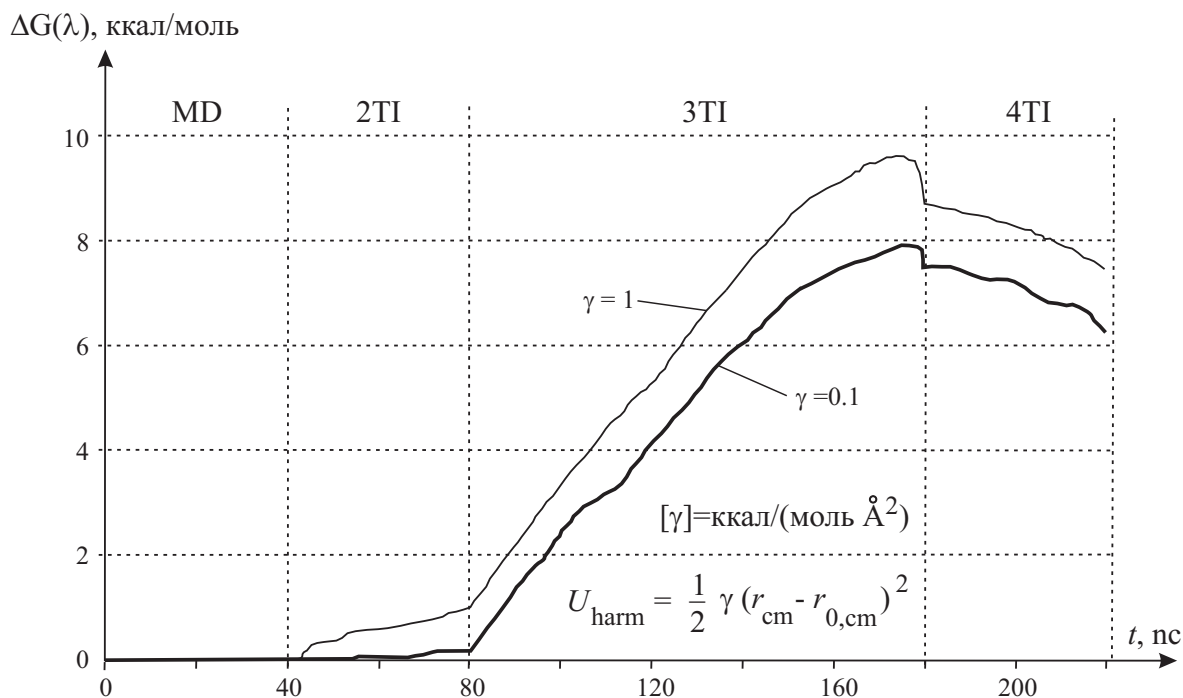


Рис. 2. Результаты расчета для комплекса бензол–циклодекстрин: $\Delta G_b = -3.5$ ккал/моль при $\gamma = 1$; $\Delta G_b = -3.7$ ккал/моль при $\gamma = 0.1$

с учетом всех поправок приведены под графиком. Расчет проведен с использованием оригинальной программы.

На этапе MD значение $\Delta G(\lambda)$ остается равным нулю, поскольку на этапе термализации и уравнивания комплекса никакого внешнего потенциала не вводится. На этапе 2TI при наложении гармонических ограничений на движение центров масс компонентов комплекса значение $\Delta G(\lambda)$ несколько увеличивается, что объясняется уменьшением доступного для движения комплекса объема фазового пространства. Основное изменение величины $\Delta G(\lambda)$ имеет место на этапе 3TI, поскольку именно здесь убирается притягательный потенциал взаимодействия компонентов комплекса, обеспечивающий его устойчивость. На этапе 4TI значение $\Delta G(\lambda)$ несколько уменьшается, поскольку снимаются гармонические ограничения на движение центра масс комплекса, что приводит к увеличению доступного комплексу объема фазового пространства. Отметим, что уменьшение $\Delta G(\lambda)$ на этапе 4TI по величине больше, чем увеличение $\Delta G(\lambda)$ на этапе 2TI. Это вполне объяснимо, поскольку отсутствие притягательного потенциала между компонентами комплекса на этапе 4TI делает их движение более свободным.

С точки зрения упомянутых выше флуктуаций вследствие перехода системы через нефизические состояния наибольший интерес представляет конец этапа 3TI, когда компоненты комплекса слабо взаимодействуют. Видно, что в этом месте зависимость ΔG от времени имеет существенно нелинейный характер. При отсутствии гармонических ограничений комплекс разваливается, а величина $\Delta G(\lambda)$ может меняться случайным образом.

Величина $-\Delta G_b$ численно равняется $\Delta G(\lambda)$ по окончании последнего этапа 4TI, когда система представляет собой две не взаимодействующие молекулы, на центры масс которых наложены гармонические ограничения. Как следует из приведенных на рис. 2 данных, $\Delta G_b < 0$, т.е. при нормальных условиях циклодекстрин и бензол образуют комплекс, что соответствует результатам моделирования, полученным ранее [7] (экспериментальных данных по свободной энергии образования комплекса бензол–циклодекстрин в газовой фазе нам найти не удалось).

На рис. 2 приведены результаты расчета для двух значений параметра ΔG_b , определяющего жесткость гармонических потенциалов, накладываемых на атомы. При использовании развитого метода величину следует выбирать таким образом, чтобы конечный результат слабо зависел от нее. Как следует из данных на рис. 2, при изменении γ в десять раз ΔG_b изменяется на 0.2 ккал/моль, что существенно меньше характерной энергии теплового движения $RT = 0.6$ ккал/моль при комнатной температуре.

Заключение. В настоящей статье предложен оригинальный способ построения термодинамического цикла для расчета энергии Гиббса ΔG_b образования межмолекулярных комплексов с использованием

метода молекулярной динамики. В рамках предложенного цикла существенную роль играет наложение гармонических ограничений на координаты атомов, что позволяет избежать флуктуаций при переходе системы через нефизическую область параметров при термодинамическом интегрировании. Показано, что в рамках предложенной схемы возможен корректный учет вклада в ΔG_b от наложенного гармонического потенциала. Проведен расчет энергии ΔG_b для комплекса бензол–циклодекстрин.

Работа была выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России по государственному контракту от 19.08.2011 г. № 07.514.11.4009 в рамках ФЦП “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Deibel C., Dyakonov V.* Polymer-fullerene bulk heterojunction solar cells // Rep. Prog. Phys. 2010. **73**. 096401. 1–39.
2. *Allen M.P., Tildesley D.J.* Computer simulation of liquids. Oxford: Clarendon Press, 1989.
3. *Deng Y., Roux B.* Computation of binding free energy with molecular dynamics and grand canonical Monte Carlo simulations // J. Chem. Phys. 2008. **128**. 115103.
4. *Tanida Y., Ito M., Fujitani H.* Calculation of absolute free energy of binding for theophylline and its analogs to RNA aptamer using nonequilibrium work values // Chem. Phys. 2007. **337**. 135–143.
5. *Grigoriev F.V., Gabin S.N., Romanov A.N., Sulimov V.B.* Computation of contribution from the cavity effect to protein–ligand binding free energy // J. Phys. Chem. B. 2008. **112**. 15355–15360.
6. *Григорьев Ф.В., Жабин С.Н., Романов А.Н., Сулимов В.Б.* Расчет гидрофобной составляющей вклада в свободную энергию образования комплексов белок–лиганд методом Монте-Карло // Вычислительные методы и программирование. 2008. **9**, № 1. 101–107.
7. *Odinokov A.V., Titov S.V., Basilevsky M.V., Alfimov M.V.* Inclusion complexes of β -cyclodextrine with organic ligands. Molecular dynamics simulation of the thermodynamic stability in gas phase and in water solution (to appear).

Поступила в редакцию
04.06.2012
