

УДК 544.18:547.466

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО СТРОЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ С ГЛИЦИНОМ И ЦИСТЕИНОМ**Н.И. Гиричева¹, М.С. Курбатова¹, Е.Ю. Тюнина², В.Г. Баделин²**¹*Ивановский государственный университет, Россия*

E-mail: n.i.giricheva@mail.ru

²*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия**Статья поступила 6 февраля 2017 г.*

Методом DFT/B97D с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала Grimme с дисперсионной поправкой в сочетании с базисным набором 6-311++G(2d,2p) выполнено квантово-химическое моделирование комплексов додецилсульфата натрия (DDSNa) с глицином (Gly) и цистеином (Cys). Рассмотрено строение молекулярных и цвиттер-ионных форм глицина и цистеина. Определено строение и энергии образования комплексов DDSNa...Gly, DDSNa...Cys. Проанализировано влияние структурных особенностей аминокислот на стабильность образуемых ими комплексов с DDSNa. Выполнен NBO анализ распределения электронной плотности в молекуле DDSNa.

DOI: 10.26902/JSC20170818

Ключевые слова: аминокислоты, глицин, цистеин, додецилсульфат натрия, комплексы, квантово-химические расчеты, метод DFT, молекулярная структура, геометрические характеристики.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие большое внимание исследователей привлекают антимикробные пептиды, полученные путем присоединения низкомолекулярных лекарственных веществ к полипептидному носителю [1, 2]. Актуальной задачей современной химии является выявление взаимосвязи между структурой пептидных антибиотиков и физико-химическими свойствами комплексов, образуемых при их взаимодействии с липополисахаридами (ЛПС). ЛПС являются структурными компонентами бактериальных мембран и представляют собой биополимеры, сочетающие в пределах одной молекулы гидрофильные (олигосахаридные) и гидрофобные (липидные) фрагменты. В последние годы появились работы, касающиеся взаимодействия ЛПС или их модельных соединений (сахаридов, поверхностно-активных веществ) с различными классами амфифильных молекул, к числу которых принадлежат белки, аминокислоты, пептиды, полиамины и др. [3—14]. До настоящего момента практически отсутствуют данные о стехиометрии молекулярных комплексов и влиянии структуры реагентов на характер взаимодействия с ЛПС. Для решения поставленных задач все более широкое применение находят методы моделирования структуры и динамических свойств различных биомолекул [15—18].

Для описания пространственной организации и механизмов взаимодействия сложных биологических макромолекул необходимы данные о структурных характеристиках и свойствах аминокислот и пептидов как базовых структурных блоков пептидных антибиотиков в присутствии высокомолекулярных агрегатов, в качестве моделей которых могут быть использованы

мицеллы низкомолекулярных ПАВ. В настоящей работе в качестве модельного соединения ЛПС мы использовали анионное поверхностно-активное вещество — додецилсульфат натрия (DDSNa), а в роли структурных единиц пептидов — молекулы глицина (Gly) и цистеина (Cys).

Результаты проведенных экспериментальных исследований водных растворов Gly, Cys, GlyGly с DDSNa методом калориметрии [19] показали доминирование эффектов ион-гидрофобных и гидрофильно-гидрофобных взаимодействий и структурной реорганизации трехкомпонентной системы в области концентраций ПАВ до 0,05 моль/кг. Методом денсиметрии [20, 21] установлено, что добавление Gly, GlyGly, GlyGlyGly вызывает увеличение склонности молекул DDSNa к агрегации в растворах, что приводит к понижению критической концентрации мицеллообразования с 0,008 до 0,004 моль/кг. Данные, полученные для разбавленной области концентраций DDSNa в водных растворах, содержащих аминокислоты, свидетельствуют о существенном вкладе электростатических, сольватационных эффектов и водородных связей во взаимодействие между растворенными веществами. Методом оптической поляризационной микроскопии [22] показано, что добавка глицина к бинарной системе DDSNa—H₂O приводит к сдвигу района формирования гексагональной мезофазы в область низких концентраций DDSNa, что согласуется с результатами, полученными на основе измерений плотности [20, 21].

В центре внимания настоящей работы — определение структурных и энергетических характеристик молекулярных комплексов, образованных DDSNa с Gly и Cys, на основе использования методов квантовой химии. Для этого нами смоделированы структуры возможных изомеров комплексов DDSNa...Gly и DDSNa...Cys, а также исходных реагентов, определены наиболее энергетически выгодные структуры каждого типа. Рассчитаны энергии взаимодействия составляющих комплексов и оценены вклады водородных и ионных связей в их устойчивость.

ДЕТАЛИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

Компьютерное моделирование исследуемых объектов выполнено методом функционала плотности с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала Гримма DFT/B97D/6-311++G(2d,2p) [23] с дисперсионной поправкой, реализованного в пакете квантово-химических программ Gaussian09 [24]. Для предварительных расчетов выбран метод HF с базисным набором 6-31G. Для всех молекулярных структур выполнена оптимизация геометрического строения. Для подтверждения того, что все оптимизированные комплексы являются минимумами на поверхности потенциальной энергии был проведен анализ нормальных колебаний; мнимых частот не обнаружено.

Для глицина и цистеина рассмотрено по два конформера, отличающихся взаимным положением групп NH₂ и COOH и типом внутримолекулярной водородной связи, а также цвиттер-ионная форма кислот. Для оценки относительных энергий конформеров аминокислот в молекулярной и цвиттер-ионной формах использованы полные электронные энергии ΔE .

Для комплексов DDSNa...Gly и DDSNa...Cys рассмотрены варианты разных ориентаций между составляющими комплексов. Структуры и энергии комплексов были рассчитаны без учета сольватационных эффектов. Распределение электронной плотности в молекуле DDSNa получено с помощью NBO анализа [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Конформеры DDSNa и NBO анализ электронной плотности. В работе [22] нами определено строение двух конформеров DDSNa, которые отличались по энергии на 1,9 ккал/моль (рис. 1). Для конформера с минимальной энергией выполнен NBO анализ распределения электронной плотности. Натуральный заряд на атоме Na оказался равным 0,948, близким к +1. Несмотря на существенный отрицательный заряд на всех атомах кислорода (см. подпись к рис. 2), его величина заметно выше на атомах O1 и O3, связанных с ионом натрия, по сравнению с зарядом на атоме O2 и тем более на O4. На основании полученных величин натуральных зарядов связь O—Na можно рассматривать как чисто ионную.

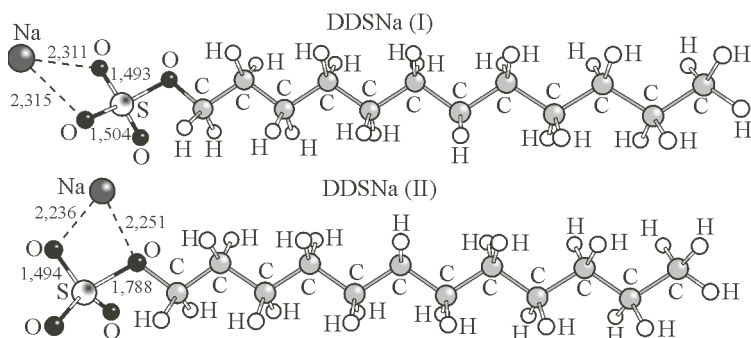


Рис. 1. Строение двух конформеров молекулы DDSNa с относительной энергией 0 и 1,9 ккал/моль. Метод DFT/B97D/6-311++G(2d,2p)

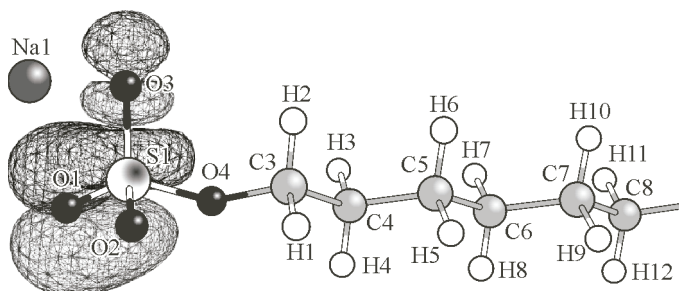


Рис. 2. Донорно-акцепторное взаимодействие между $LP(O1)$ и $\sigma^*(S-O3)$ в группе SO_4 молекулы DDSNa. Натуральные заряды на атомах: $q(S1) = 2,45$, $q(Na1) = 0,95$, $q(O1) = -1,03$, $q(O2) = -0,91$, $q(O3) = -1,04$, $q(O4) = -0,74$

Следует отметить, что в группе SO_4 молекулы DDSNa за счет донорно-акцепторного взаимодействия неподеленных пар одного атома кислорода $LP(O)$ (донор) с разрыхляющими $\sigma^*(S-O)$ орбиталями (акцепторами) других атомов кислорода (см. рис. 2) происходит делокализация электронной плотности. Данная делокализация придает существенную жесткость группе SO_4 . Ион Na^+ может занимать различные положения относительно атомов кислорода группы SO_4 (см. рис. 1), которым соответствует практически одинаковая энергия, т.е. ион Na^+ способен мигрировать в окрестностях ионного фрагмента SO_4^- , оставаясь с ним прочно связанным, о чем свидетельствует величина энергии гетеролитической диссоциации DDSNa. Последняя рассчитана по уравнению:

$$E_{\text{гетеро}} = E(Na^+) + E(R-SO_4^-) - E(DDSNa) \quad (1)$$

и составила 127,1 ккал/моль.

Таким образом, появляются существенные затруднения при попытке заместить ион Na^+ в DDSNa на какую-либо молекулярную или катионную форму.

Геометрическое строение молекулярной и цвиттер-ионной форм глицина (Gly) и цистеина (Cys). Аминокислоты в различных средах могут находиться в разных формах: катионной, анионной, цвиттер-ионной и молекулярной. Нами рассмотрены основные формы существования аминокислот — молекулярная ($NH_2-C_\alpha H(-R)-COOH$) и цвиттер-ионная ($^+NH_3-C_\alpha H(-R)-COO^-$), которые при определенных условиях способны к взаимопревращению. Хотя строение исследуемых аминокислот известно [26–30], для моделирования процессов взаимодействия Gly и Cys с DDSNa проведена геометрическая оптимизация конформеров Gly и Cys выбранным методом DFT/B97D/6-311++G(2d,2p).

Молекулярные формы исследуемых α -аминокислот имеют более 20 низкоэнергетических конформеров, отличающихся взаимным положением групп NH_2 и $COOH$, которые можно разделить на подгруппы с разным типом внутримолекулярной водородной связи: $O-H\dots O$, $O-H\dots N$ и $N-H\dots O$. Мы рассмотрели по два наиболее стабильных конформера для каждой молекулы Gly и Cys из этих групп. В результате проведенных расчетов выяснилось, что энергия конформера Gly (I) с водородной связью $O-H\dots N$ ниже (на 1,0 ккал/моль) энергии конформера Gly (II) с водородной связью $O-H\dots O$. Конформеры молекулы Cys с тем же типом водородной связи имеют фактически одинаковую энергию (разница составляет 0,03 ккал/моль). Попытка оптимизировать структуру цвиттер-ионных форм Gly и Cys методом DFT/B97D/6-

311++G(2d,2p) приводила к переходу одного из атомов водорода от группы NH_3^+ к группе COO^- , т.е. к конформеру типа I.

В то же время расчеты, выполненные простым методом HF/6-31G, показали, что молекулярная и цвиттер-ионная формы Gly и Cys являются устойчивыми, а их равновесная геометрия соответствует минимуму на ППЭ. Однако молекулярные формы Gly и Cys имеют энергию на 25,6 и 21,2 ккал/моль соответственно ниже, чем цвиттер-ионные формы. Это подтверждает экспериментальный факт [31, 32], что цвиттер-ионная форма аминокислот не реализуется в газовой фазе. Тем не менее в кристаллах и в полярных растворителях аминокислоты существуют в цвиттер-ионной форме. Поэтому для моделирования процессов адсорбции на гидрофильной поверхности DDSNa использованы обе формы глицина и только цвиттер-ионная форма цистеина.

Комплексы DDSNa...Gly и DDSNa...Cys. В работе [22] нами выполнено сравнение устойчивости комплексов DDSNa с водой и глицином. Показано, что с глицином DDSNa образует более прочные комплексы, чем с водой. Сделан вывод, что при одновременном существовании в системе DDSNa, H_2O , Gly поверхность мембраны, структурной единицей которой в данном моделировании является молекула DDSNa, будет более склонна к адсорбции глицина, а не воды.

В данной работе приводится сравнение комплексов DDSNa с двумя различными аминокислотами.

Оптимизированные пространственные структуры комплексов DDSNa...Gly с молекулярной формой (I) и цвиттер-ионной формой (II zw) глицина представлены на рис. 3. На рис. 4 показаны структуры двух комплексов DDSNa...Cys (I zw) и (II zw), отличающихся конформацией цвиттер-ионной формы цистеина.

Во всех комплексах ион Na^+ имеет тетраэдрическую координацию, причем расстояния между ионом Na^+ и окружающими его четырьмя атомами кислорода в каждом комплексе довольно близки, кроме того, в каждом комплексе образуется межмолекулярная водородная связь $\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{O}$ (см. рис. 3 и 4).

Энергии образования $E_{\text{комп}}$ комплексов DDSNa...Gly, DDSNa...Cys и геометрические характеристики межмолекулярных водородных связей приведены в таблице.

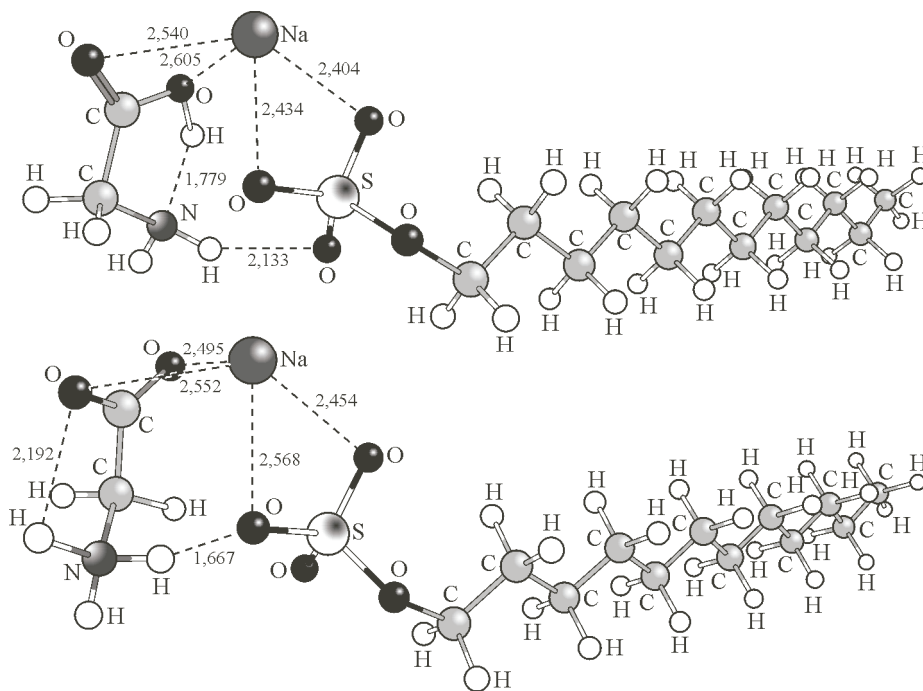


Рис. 3. Оптимизированная структура комплексов DDSNa...Gly с участием молекулярной (комплекс I) и цвиттер-ионной (комплекс II zw) формы глицина

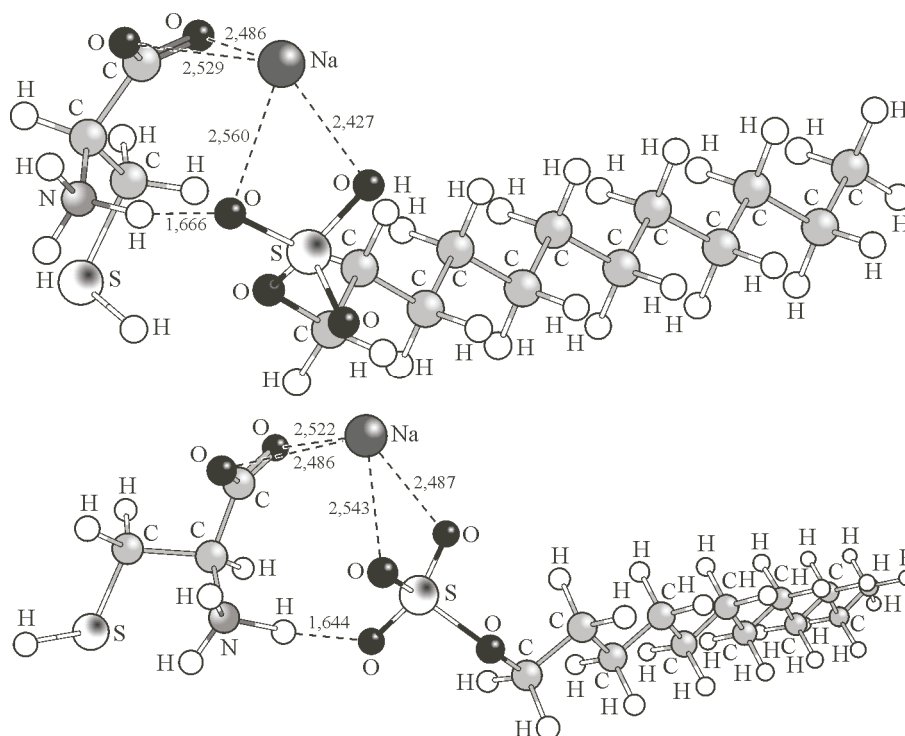


Рис. 4. Два комплекса DDSNa...Cys с разными конформациями цвиттер-ионной формы цистеина (I zw) и (II zw), оптимизированные методом DFT/B97D/6-311++G(2d,2p)

Величины $E_{\text{комп}}$ вычислены как разность электронных энергий оптимизированных структур, входящих в уравнение (2):

$$E_{\text{комп}} = -[E(\text{DDSNa}\dots\text{AA}) - E(\text{DDSNa}) - E(\text{AA})], \quad (2)$$

где AA — аминокислота (Gly, Cys).

Как видно из таблицы, прочность комплекса DDSNa...Gly (II zw) существенно выше прочности комплекса DDSNa...Gly (I), что может быть свидетельством стабилизации цвиттер-ионной формы аминокислоты под влиянием гидрофильного фрагмента DDSNa. Поэтому при моделировании комплексов DDSNa...Cys мы использовали цвиттер-ионную форму цистеина.

В оптимизированных структурах комплексов DDSNa...Cys (I zw) и DDSNa...Cys (II zw) ион Na^+ в равной мере принадлежит как $\text{R}-\text{SO}_4^-$, так и аминокислоте. В комплексе DDSNa...Cys (I zw) межмолекулярная водородная связь лишь незначительно длиннее, чем

Энергия (ккал/моль) образования комплексов DDSNa...Gly, DDSNa...Cys ($E_{\text{комп}}$),
энергия межмолекулярных взаимодействий ($E_{\text{ММВ}}$),
энергия взаимодействия иона Na^+ с остальной частью комплекса ($E(\text{Na}^+)$)
и геометрические характеристики межмолекулярных водородных связей

Комплекс	$E_{\text{комп}}$	$E_{\text{ММВ}}$	$E(\text{Na}^+)$	$R(\text{O}\dots\text{H})$, Å	$\text{D}-\text{H}\dots\text{O}^*$
DDSNa...Gly (I)	28,3	31,5	148,2	2,133	154,9
DDSNa...Gly (II zw)	48,3	56,1	157,4	1,667	162,9
DDSNa...Cys (I zw)	44,8	57,8	154,6	1,666	163,4
DDSNa...Cys (II zw)	44,1	56,8	157,6	1,646	171,9

* D = N — донор водородной связи.

в комплексе DDSNa...Cys (II zw). Это, в свою очередь, приводит к практически одинаковой энергии взаимодействия между DDSNa и Cys в двух комплексах, основное отличие которых связано с разными конформациями молекулы цистеина (см. рис. 4), а именно: расположением радикала $-\text{CH}_2\text{SH}$ относительно остова молекулы.

Таким образом, молекулы аминокислот могут по-разному ориентироваться относительно поверхности мембраны бактериальной клетки и, более того, менять свое конформационное состояние практически без затрат энергии. Это свойство определяет вариативность взаимодействия адсорбированной аминокислоты на поверхности додецилсульфата натрия с другими участниками процесса.

Сравнение энергии межмолекулярных взаимодействий в комплексах DDSNa...Gly, DDSNa...Cys. Исследуемые комплексы можно рассматривать как системы, в состав которых входят три фрагмента: анион $\text{R}-\text{SO}_4^-$, катион Na^+ и молекула аминокислоты (в молекулярной или цвиттер-ионной форме). Обоснованием для такого рассмотрения комплексов являются результаты NBO анализа для DDSNa, а также их геометрическое строение.

По уравнению (3) была рассчитана энергия $E_{\text{ММВ}}$ взаимодействия между DDSNa и AA (см. таблицу):

$$E_{\text{ММВ}} = -[E(\text{DDSNa} \dots \text{AA}) - E(\text{DDSNa}, \text{SP}) - E(\text{AA}, \text{SP})], \quad (3)$$

где $E(\text{DDSNa}, \text{SP})$ и $E(\text{AA}, \text{SP})$ — электронная энергия молекул DDSNa и AA, имеющих такую геометрическую конфигурацию, которую они приобретают, объединяясь в комплекс.

Энергия $E_{\text{ММВ}}$ отличается от энергии комплексообразования $E_{\text{комп}}$ (см. таблицу), рассчитанной по уравнению (2), из-за структурных деформаций молекул в комплексе, а разница $E_{\text{ММВ}} - E_{\text{комп}}$ тем больше, чем больше эти деформации.

В таблицу включена также энергия взаимодействия иона Na^+ с остальной частью комплекса $E(\text{Na}^+)$. Как видно из рис. 3 и 4, при таком взаимодействии возникают четыре ионные связи между Na^+ и двумя атомами кислорода, принадлежащими фрагменту $\text{R}-\text{SO}_4^-$, и двумя атомами кислорода молекулы аминокислоты (AA). Энергия $E(\text{Na}^+)$ оказалась больше энергии гетеролитической диссоциации DDSNa (127 ккал/моль, см. выше), т.е. образование ионных связей между DDSNa и AA, наряду с образованием водородных связей, вносит существенный вклад в стабилизацию исследуемых комплексов DDSNa...Gly и DDSNa...Cys.

ВЫВОДЫ

В настоящей работе выполнены расчеты структуры молекулярных комплексов DDSNa с аминокислотами (Gly, Cys). Рассмотрены конформеры DDSNa — модельного соединения ЛПС биологической мембраны. Выполнен NBO анализ распределения электронной плотности в молекуле DDSNa, который показал чисто ионный тип связи $\text{Na}-\text{O}$ в исследуемой молекуле. Рассчитана энергия гетеролитической диссоциации DDSNa.

Рассмотрено геометрическое строение молекулярной и цвиттер-ионной форм двух аминокислот (Gly, Cys). Показано, что в газовой фазе молекулярная форма аминокислот является устойчивой, в отличие от цвиттер-ионной, однако присутствие молекулы DDSNa стабилизирует цвиттер-ионную форму, что приводит к образованию более прочных комплексов DDSNa...Gly (II zw), DDSNa...Cys (I zw) и DDSNa...Cys (II zw) по сравнению с их молекулярными аналогами.

В результате моделирования комплексов DDSNa...Gly и DDSNa...Cys установлено, что молекулы аминокислот могут по-разному ориентироваться относительно поверхности мембраны бактериальной клетки и менять свое конформационное состояние практически без затрат энергии. Это свойство определяет вариативность взаимодействия адсорбированной аминокислоты на поверхности DDSNa с другими участниками процесса.

Рассчитаны энергии взаимодействия составляющих комплексов и оценены вклады водородных и ионных связей в их устойчивость. В рассмотренных структурах комплексов, моделирующих взаимодействие между ПАВ и аминокислотами, ион Na^+ менее прочно связан с $\text{R}-\text{SO}_4^-$, чем в молекуле DDSNa, о чем свидетельствует увеличение расстояния $\text{Na}-\text{O}(\text{S})$. Таким образом,

молекулы аминокислот способствуют диссоциации молекулы DDSNa и диффузии иона Na⁺ в водно-органическую среду.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 15-43-03003-р_центр_a).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Antimicrobial Peptides: Methods and Protocols* / Ed. by A. Giuliani, A.C. Rinaldi. – New York: Humana Press, 2010.
2. Kundu S., Langevin D., Lee L.-T. // *Langmuir*. – 2008. – **24**. – P. 12347.
3. Liu Y., Hou J.-B., Liu X.-X., Miao F.-M., Zhao Y.-F. // *J. Struct. Chem.* – 2009. – **50**. – P. 835.
4. Ермак И.М., Давыдова В.Н. // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2008. – **25**, № 5. – С. 323. [Yermak I.M., Davydova V.N. // *Biochemistry (Moscow) supplement. Series A: Membrane and cell biology*. – 2008. – **2**, N 4. – P. 279.]
5. Понеделькина И.Ю., Одинокоев В.Н., Вахрушева Е.С. // *Биоорган. химия*. – 2005. – **31**, № 1. – С. 90. [Ponedel'kina I.Yu., Odinokov V.N., Vakhrusheva E.S., Golikova M.T., Khalilov L.M., Dzhemilev U.M. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2005. – **31**. – P. 82.]
6. Saeed R., Usman M., Mansha A., Rasool N., Naqvi S.A.R., Zahoor A.F., Rahman H.M.A., Rana U.A., Al-Zahrani E. // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. – 2017. – **512**. – P. 51.
7. Badarayani R., Kumar A. // *J. Chem. Thermodyn.* – 2004. – **36**. – P. 49.
8. Singh S.K., Kundu A., Kishore N. // *J. Chem. Thermodyn.* – 2004. – **36**. – P. 7.
9. Ali A., Sabir S., Hyder S. // *Acta Physico-Chim. Sin.* – 2007. – **23**. – P. 1007.
10. Шилова С.В., Третьякова А.Я., Барабанов В.П. // *Журн. физ. химии*. – 2016. – **90**, №1. – С. 59. [Shilova S.V., Tret'yakova A.Y., Barabanov V.P. // *Russ. J. Phys. Chem. A*. – 2016. – **90**. – P. 95.]
11. Chauhan S., Chauhan M.S., Sharma P., Rana D.S., Umar A. // *Fluid Phase Equilib.* – 2013. – **337**. – P. 39.
12. Jones M.N. // *Chem. Soc. Rev.* – 1992. – **21**. – P. 127.
13. Lu R.-Ch., Cao A.-N., Lai L.-H., Xiao J.-X. // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. – 2006. – **278**. – P. 67.
14. Ding Y., Shu Y., Ge L., Guo R. // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. – 2007. – **298**. – P. 163.
15. Заводинский В.Г., Гниденко А.А., Давыдова В.Н. // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. – 2003. – № 2. – С. 11.
16. Нольде Д.Е., Волынский П.Е., Арсеньев А.С., Ефремов Р.Г. // *Биоорган. химия*. – 2000. – **26**, № 2. – С. 130. [Nolde D.E. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2000. – **26**. – P. 115 – 124.]
17. Khamidullina A.S., Vakulin I.V., Talipov R.F., Shepelevich I.S. // *J. Struct. Chem.* – 2005. – **46**, № 6. – P. 985.
18. Qiu Z., Xia Y., Wang H., Diao K. // *J. Struct. Chem.* – 2011. – **52**, N 3. – P. 462.
19. Баделин В.Г., Межевой И.Н., Тюнина Е.Ю. // *Журн. физ. химии*. – 2017. – **91**, № 3. – С. 483. [Badelin V.G., Mezhevoi I.N., Tyunina E.Yu. // *Russ. J. Phys. Chem. A*. – 2017. – **91**, N 3. – P. 523.]
20. Баделин В.Г., Тюнина Е.Ю., Тарасова Г.Н. // *Журн. физ. химии*. – 2017. – **91**, № 5. – С. 862.
21. Тюнина Е.Ю., Баделин В.Г., Тарасова Г.Н., Усольцева Н.В. // Тез. докл. IX Международ. науч. конф. "Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы будущего". – Иваново, 2016. – С. 191.
22. Усольцева Н.В., Смирнова А.И., Жарникова Н.В., Курбатова М.С., Гиричева Н.И., Баделин В.Г. // *Жидк. крист. и их практич. использ.* – 2016. – **16**. – С. 70 – 79.
23. Ditchfield R., Hehre W.J., Pople J.A. // *J. Chem. Phys.* – 1971. – **54**. – P. 724 – 728.
24. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al. *Gaussian09, Revision D.01*. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
25. Weinhold F., Landis C.R. // *Chem. Educ. Res. Pract. Eur.* – 2001. – **2**. – P. 91.
26. Roux M.V., Foces-Foces C., Notario R., Ribeiro da Silva M.A.V., Ribeiro da Silva M.D.M.C., Santos A.F.L.O.M., Juaristi E. // *J. Phys. Chem.* – 2010. – **B114**. – P. 10530.
27. Gil A., Simon S., Rodriguez-Santiago L., Bertran J., Sodupe M. // *J. Chem. Theory Comput.* – 2007. – **3**. – P. 2210.
28. Császár A.G. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – **114**. – P. 9568.
29. Овчинников Ю.А. *Биоорган. химия*. – М.: Просвещение, 1987.
30. Iijima K., Tanaka K., Onita S. // *J. Mol. Struct.* – 1991. – **246**. – P. 257.
31. Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. *Аминокислоты, пептиды, белки*. – М.: Мир, 1985.
32. *Молекулярные взаимодействия* / Ред. Г. Ратайчак, У. Орвилл-Томас. – М.: Мир, 1984.