

УДК 577.1:544.35

## ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ МОЛЕКУЛ ДИОКСАДЭТА В ВОДЕ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

© 2024 г. Е. А. Якуш<sup>1, 2</sup>, А. В. Ким<sup>1, 2</sup>, Н. Н. Медведев<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения им В. В. Воеводского Сибирского отделения  
Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

\*E-mail: nikmed@kinetics.nsc.ru

Поступила в редакцию 22.09.2022;

после доработки 12.10.2022;

принята в печать 20.10.2022

Методом молекулярной динамики моделируется поведение молекул диоксидэпта в воде. Данное вещество обладает противораковыми свойствами и используется в клинической практике. Однако его свойства до сих пор не изучены на молекулярном уровне. В данной работе представлена первая попытка такого исследования. Проведена параметризация молекулы диоксидэпта с применением различных доступных сервисов: ATB, SwissParam, а также AmberTools в стандартном виде и с использованием дополнительных квантовохимических расчетов. Проведено сравнение полученных моделей между собой. Рассчитано количество водородных связей молекулы с водой, проведен анализ гидратной воды. Показано, что молекулы диоксидэпта в воде склонны к ассоциации. Все полученные модели демонстрируют сходные свойства, но количественные характеристики заметно различаются. Для выбора лучшей модели необходимы дальнейшие исследования. Файлы с топологией молекулы доступны для использования.

**Ключевые слова:** молекулярно-динамическое моделирование, диоксидэпт, параметризация молекулы, водный раствор.

DOI: 10.31857/S0207401X24020084 EDN: WHLHBD

### 1. ВВЕДЕНИЕ

В конце 1980-х годов в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова был предложен препарат, показавший высокую противораковую активность [1]. К настоящему времени он прошел доклиническое и клиническое исследование и разрешен для медицинского применения под названием “Диоксидэпт”. Однако изучение препарата и его гомологов продолжается. Как и все противораковые вещества, он имеет побочные эффекты, ограничивающие дозу применения, хотя в сравнении с препаратами аналогичного спектра действия, такими как цисплатин, побочные эффекты диоксидэпта меньше [2, 3].

Несмотря на многолетнюю работу с ДХТ, совершенно не изучены его свойства на молекулярном уровне. Чтобы молекулы препарата попали внутрь клетки, они должны проникнуть через ее мембрану. Однако механизм прохождения ДХТ сквозь мембрану неизвестен. Для других молекул этот вопрос подробно исследуется методами молекулярной динамики [4–8]. Разработаны методы для расчета пассивной диффузии лекарственных молекул через липидные бислои [5, 6], с исполь-

зованием которых рассчитана проницаемость прайквантела [7] и нифедипина [8].

С другой стороны, до сих пор неизвестно поведение молекул ДХТ в воде. Это касается доставки лекарственного препарата к мембране. С этой целью исследуются вопросы, связанные с растворимостью и ассоциацией, для чего также используется метод молекулярной динамики [9, 10].

Для молекулярно-динамического моделирования требуется задание межмолекулярных взаимодействий (поля сил) для моделируемого вещества. Для этого необходимо сконструировать трехмерную структуру моделируемой молекулы согласно типам атомов, установить их связи, задать ванн-дер-ваальсовские потенциалы, рассчитать частичные заряды на атомах для воссоздания правильного электростатического взаимодействия. Для многих молекул параметры взаимодействий найдены и апробированы в предыдущих исследованиях, и их можно найти в специализированных базах данных (библиотеках полей сил). Например, для моделирования органических жидкостей и растворов популярными являются поля

сил OPLS, GROMOS, CHARMM, Amber. Они достаточно универсальны, но охватить всего многообразия молекул невозможно. Поэтому разрабатываются специальные подходы, которые помогают параметризовать новые молекулы. Они базируются на использовании какого-либо известного поля сил, однако приходится проводить специальные расчеты для уточнения строения новой молекулы и нахождения распределенных на ее поверхности зарядов на молекуле.

Насколько нам известно, молекулярно-динамическое моделирование ДХТ до сих пор не проводилось. В данной работе представлена первая попытка такого моделирования. Для этого, прежде всего, мы проводим параметризацию молекулы ДХТ с помощью трех разных доступных сервисов: ATB (Automatic Topology Builder, поле сил GROMOS), SwissParam (поле сил CHARMM) и AmberTools (поле сил Amber). В последнем мы используем также свои квантовохимические расчеты.

## 2. МОДЕЛИ МОЛЕКУЛЫ ДИОКСАДЭТА

Трехмерная структура молекулы ДХТ, представленная на рис. 1 взята из базы данных PubChem [11]. Характерной чертой этой молекулы является наличие триазинового кольца, содержащего три атома азота. На нем присутствуют заряды, которые могут быть заметными по величине. По-видимому, эти заряды в значительной мере определяют основные черты поведения ДХТ в воде, его гидратную оболочку и ассоциацию. Заметим, что в молекуле имеются как гидрофобные участки, так и гидрофильные, поэтому, глядя на молекулу, трудно сразу сказать, какой тип взаимодействия у нее с водой.

Для параметризации молекулы ДХТ мы использовали три разных подхода, которые широко применяются в настоящее время.

Подход ATB (Automated force field Topology Builder) [12]. На вход сервису подается файл со структурой молекулы. С использованием метода HF/STO-3G устанавливается оптимальная геометрия и рассчитываются распределенные заряды на атомах с помощью метода Малликена. Для подготовки файла топологии молекулы берется поле сил GROMOS. Используемые здесь квантовохимические расчеты весьма приближенные, поэтому рекомендуется всегда проводить про-

верку, насколько полученная молекулярно-динамическая модель подходит для решаемой задачи. Соответствующую модель ДХТ мы называем АТВ.

Подход SwissParam [13]. На вход сервису также подается файл со структурой молекулы, однако принципиальная особенность данного метода в том, что здесь не проводятся квантовохимические расчеты. Вместо этого оптимальная геометрия и заряды подбираются из имеющейся базы данных, содержащей типичные фрагменты молекулы. Сконструированная таким образом молекула оптимизируется под заданные критерии, например, чтобы молекула была нейтральной. Преимущество этого сервиса заключается в малых временных затратах. Однако надежность его нельзя считать высокой; в частности, следует с осторожностью относиться, например, к распределению частичных зарядов по молекуле. Модель ДХТ, созданную с его помощью, мы называем SwissParam.

Подход AmberTools [14]. В данном сервисе атомы молекулы типизируются в поле сил Amber. Преимущество этого сервиса состоит в том, что методы и базисы для квантовохимического расчета могут выбираться самостоятельно. По умолчанию, для расчета электронной плотности и оптимальной геометрии молекулы используется метод Хартри–Фока (HF). Однако он обычно оказывается недостаточно точным, поэтому мы также использовали метод B3LYP — один из наиболее популярных для органических молекул. Таким образом, в данном сервисе мы создали две модели ДХТ, которые назвали AmberHF и AmberB3LYP соответственно. В обоих случаях использован один и тот же базис—6-31G\*.

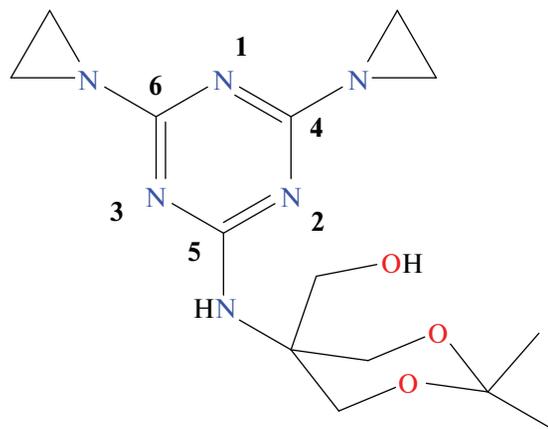


Рис. 1. Структура молекулы диоксадэта. Цифрами отмечены атомы, на которых концентрируются наибольшие частичные заряды.

Таблица 1. Заряды на атомах триазинового кольца DXT (нумерацию атомов см. на рис. 1)

Модель	N1	N2	N3	C4	C5	C6
AmberB3LYP	-0.733	-0.758	-0.758	0.833	0.927	0.833
AmberHF	-0.813	-0.846	-0.846	0.958	1.06	0.958
SwissParam	-0.62	-0.62	-0.62	0.72	0.72	0.72
ATB	-0.77	-0.579	-0.858	0.753	0.878	0.930

Итак, мы получили четыре модели DXT. Файлы топологии для них доступны на сайте: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7251232>. Заряды на атомах триазинового кольца для всех моделей приведены в табл. 1. Прежде всего отметим их большие значения. Они больше, чем на соответствующих атомах в других частях молекулы. Это может говорить об особой роли триазинового кольца во взаимодействии DXT с окружающей водой и друг другом. Видно, что разные модели дают различные значения заряда для тех же атомов.

Отметим необычно большие заряды для модели AmberHF. Мы склонны считать, что они завышены из-за невысокой точности метода HF. Для модели SwissParam наблюдаются наименьшие заряды, равные между собой для всех атомов азота (атомы N1, N2, N3) и углерода (C4, C5, C6). Равенство зарядов кажется странным, так как данное кольцо не является полностью симметричным. Полученный результат, очевидно, связан с тем, что здесь не проводится квантовохимических расчетов, а используются готовые данные от фрагментов молекул. Имеющаяся симметрия молекулы проявляется в зарядах обеих моделей Amber. Действительно, атомы азота N2 и N3 можно считать эквивалентными, так же как атомы углерода C4 и C6 (см. рис. 1 и табл. 1). Однако эта симметрия молекулы не нашла отражения в модели ATB, в которой все атомы кольца заряжены по-разному. Это мы считаем важным на этапе расчета частичных зарядов на молекуле.

### 3. МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Для всех созданных моделей молекул DXT проведено их молекулярно-динамическое моделирование в SPC-модели воды [15]. Использован пакет Gromacs 2021.6 [16]. После помещения молекулы в раствор сначала проводилась минимизация энергии системы, затем — релаксация в NVT-ансамбле с термостатом  $\nu$ -rescale [17] и в NPT-ансамбле с термостатом Нозе–Хувера [18] в течение 2 нс.

После этого рассчитывалась равновесная траектория, соответствующая 100 нс. Температура и давление для всех моделей были взяты равными 310 К и 1 бар соответственно. Количество молекул воды составляло 2150 для растворов с одной молекулой DXT (ребро модельного куба равно 4 нм), 2950 и 2920 — для двух и трех молекул (ребро куба — 4.5 нм) и 3996 молекул для четырех молекул (ребро — 5 нм). При моделировании нескольких молекул они помещались на максимально далекое расстояние друг от друга.

## 4. РЕЗУЛЬТАТЫ

### Энергия растворения

Энергетику взаимодействия растворенных молекул можно простейшим образом оценить, рассчитывая разность потенциальных энергий раствора и чистой воды:

$$\Delta H_{\text{DXT}} = \langle H_{\text{solution}} - \langle H_{\text{water}} \rangle \rangle.$$

На каждом шаге траектории рассчитывается разность между текущей энергией раствора,  $H_{\text{solution}}$ , и средним значением энергии того же количества воды без растворенных молекул,  $\langle H_{\text{water}} \rangle$ , и проводится усреднение по всей траектории. Такой расчет мы сделали для одной, двух и трех молекул в растворе. В табл. 2 показаны соответствующие значения для наших моделей DXT.

Заметим, что эта величина не является, строго говоря, энтальпией растворения. В рассчитанную энергию дает вклад также взаимодействие между молекулами DXT. Кроме того, каждая молекула DXT влияет на окружающую воду, которая может несколько иначе взаимодействовать с другой молекулой DXT.

Мы видим, что приведенные значения возрастают (с учетом большого разброса) пропорционально числу молекул для всех моделей. Однако мы хотим обратить внимание на различие между моделями. Видно, что для модели SwissParam значения положительны, т.е. выпадают из общего ряда. Можно сказать, что эта модель “проявляет

Таблица 2. Энергия растворения  $\Delta H_{\text{DXT}}$  разного числа (одна, две, три) молекул DXT в воде (столбцы с номерами 1, 2, 3) для разных моделей DXT в единицах кДж/моль. Указанный разброс значений отражает стандартное отклонение при усреднении по траектории

Модель	1	2	3
AmberB3LYP	$-1106 \pm 454$	$-1929 \pm 524$	$-3359 \pm 400$
AmberHF	$-1538 \pm 451$	$-2659 \pm 531$	$-3991 \pm 476$
SwissParam	$1064 \pm 451$	$2228 \pm 535$	$3709 \pm 469$
ATB	$-642 \pm 446$	$-1006 \pm 399$	$-1358 \pm 475$

гидрофобные свойства”, в отличие от других моделей, что, по-видимому, есть следствие относительно малых зарядов на триазиновом кольце (табл. 1). Однако этот вопрос требует дополнительных исследований. Обратим также внимание, что модель AmberHF дает наибольшие по модулю отрицательные значения, что, очевидно, связано с наибольшими значениями зарядов на ее триазиновом кольце.

#### Водородные связи DXT

Вода может завязывать водородные связи с атомами азота и кислорода DXT, а также атомами водорода гидроксильной группы и амина ( $-\text{NH}-$ ). Водородные связи определялись по стандартному критерию, используемому в пакете GROMACS (угол водород–донор–акцептор больше  $30^\circ$  и максимальная длина связи меньше 0.35 нм). Количество водородных связей на одну молекулу DXT, найденное усреднением по всей траектории, приведено ниже:

AmberB3LYP	AmberHF	SwissParam	ATB
5.5	6.3	6.3	6.0

Для всех моделей наблюдается примерно одинаковое количество водородных связей, т.е. по нему трудно делать выводы о преимуществе той или иной модели.

Мы также изучили водородные связи между молекулами DXT. Несмотря на то, что молекула содержит атомы, способные образовать межмолекулярные водородные связи, оказалось, что они практически отсутствуют. За время, составляющее 20% от всего времени моделирования, удается наблюдать одну водородную связь между молекулами. В остальное время, несмотря на то, что молекулы могли находиться рядом, водородные связи отсутствовали. Это означает, что преимущественная взаимная ориентация молекул DXT в растворе не обеспечивает контактов между атомами, способными к образованию водородных связей.

#### Гидратная вода вокруг триазинового кольца

Анализ проводился для одиночной молекулы DXT, растворенной в воде. Рассчитывалась функция радиального распределения (ФРП) центров молекул воды относительно поверхности атомов триазинового кольца DXT (рис. 2) и изучена их ориентация с использованием подхода, описанного в работе [19].

Обратим внимание на ближайшие пики на рис. 2: первый при 0.1 нм и второй вблизи 0.2 нм, четко проявляющиеся для моделей AmberHF, AmberB3LYP и ATB. Дополнительный анализ показал, что самые близкие молекулы воды связаны водородной связью с атомами азота кольца, а второй пик образован молекулами воды, связанными водородной связью с молекулами первого пика подобно тому, как это показано на рис. 6 из работы [19]. Заметный пик при 4.5 нм соответствует молекулам воды, часть которых связана водородными связями с молекулами, образующими второй максимум. С увеличением рас-

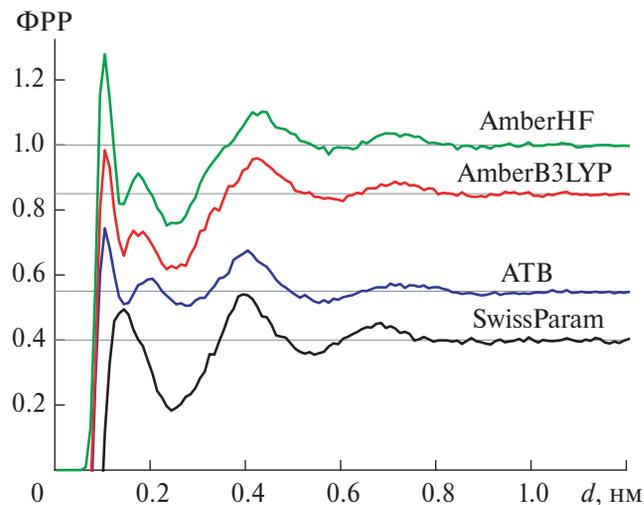
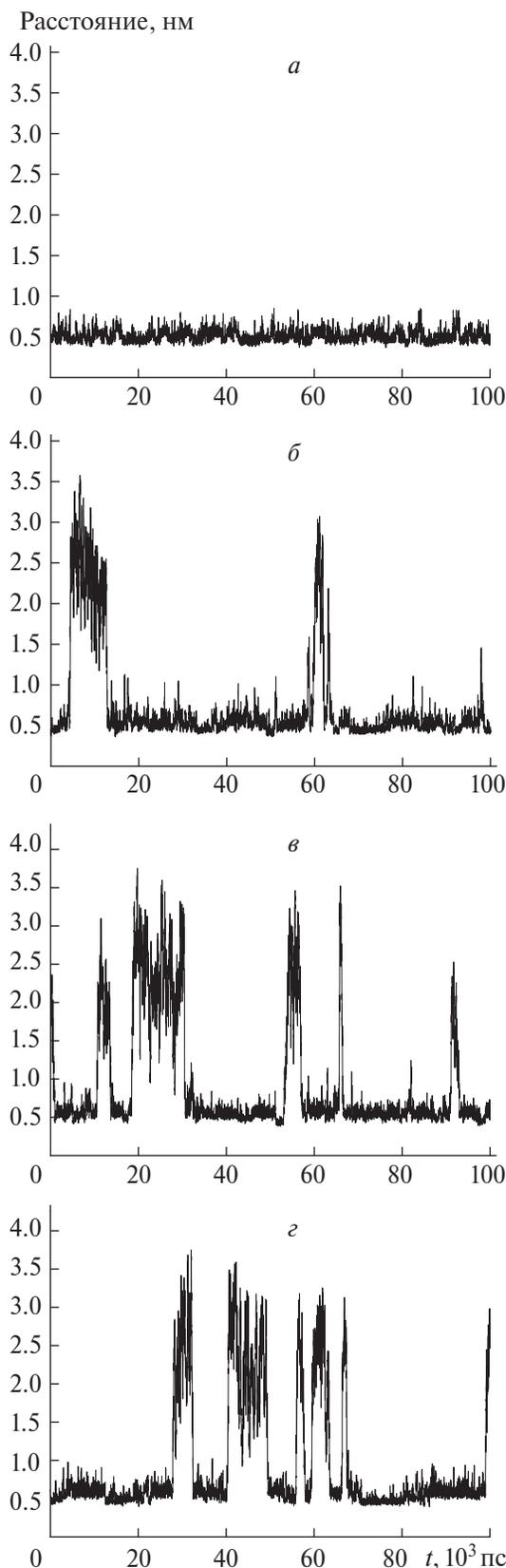


Рис. 2. Функция радиального распределения (ФРП) молекул воды относительно поверхностей ближайших атомов триазинового кольца DXT; ФРП всех моделей стремятся к единице на больших расстояниях, как для модели AmberHF. Кривые для AmberB3LYP, ATB и SwissParam смещены вниз для удобства их рассмотрения.



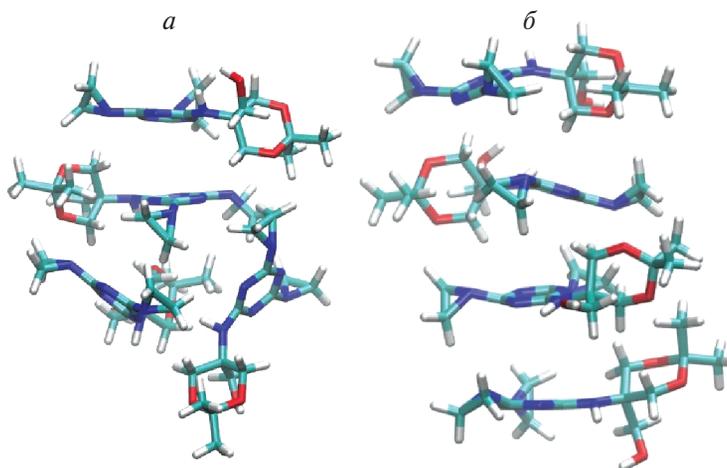
**Рис. 3.** Зависимости расстояния между центрами масс двух молекул DXT от времени для разных моделей: *a* — ATB, *б* — Amber B3LYP, *в* — Amber HF, *г* — SwissParam.

стояния, ФРП для этих моделей неплохо совпадают. Это понятно, поскольку влияние особенностей разных моделей молекул DXT на далекую воду уменьшается. Модели AmberB3LYP и AmberHF имеют практически совпадающие функции радиального распределения. Некоторые различия для модели ATB проявляются в меньшей интенсивности первых пиков и небольшом сдвиге второго максимума в сторону больших расстояний, что можно связать с тем фактом, что все заряды на кольце в этой модели, в отличие от первых двух, различны (табл. 1). Для модели SwissParam вместо двух первых пиков наблюдается один общий пик при 0.15 нм. Это обусловлено, по-видимому, меньшими зарядами на кольце (табл. 1), что приводит к ослаблению водородных связей воды с DXT.

Отметим, что неплохое совпадение функций радиального распределения для моделей, имеющих заметные различия в электростатическом взаимодействии, не является удивительным. Как отмечается в литературе, структура плотных систем (жидкостей) в значительной мере определяется непроницаемостью атомов (отталкиванием), а не притягательной частью взаимодействия, включая электростатику (см. работу [20] и ссылки в ней).

### Ассоциаты

Две и более молекул DXT в воде склонны подходить друг к другу и находиться рядом в течение достаточно долгого времени. Для количественного описания такого поведения мы следили за изменением расстояния между центрами масс пары молекул со временем. На рис. 3 показана динамика относительного движения двух молекул DXT. Изначально мы помещали молекулы на большом расстоянии друг от друга. Однако уже за время релаксации они обычно сближаются, а сблизившись, остаются вместе, о чем говорит расстояние между ними, равное примерно 0.5 нм. Из рис. 3а видно, что молекулы из модели ATB в течение всего времени моделирования (100 нс), находились рядом. Однако на рис. 3б–3г видны резкие выбросы, указывающие на то, что молекулы отходили друг от друга на большие расстояния. Однако основную часть времени молекулы находятся рядом, в первую очередь это относится к модели AmberB3LYP (рис. 3б).



**Рис. 4.** Скриншоты, демонстрирующие агрегаты из четырех молекул DXT в воде (молекулы воды не показаны), возникающие в модели АТВ.

Как было отмечено выше, водородные связи между молекулами DXT практически не образуются, т.е. ассоциация в данном случае полностью определяется электростатическим взаимодействием. Мы заметили, что пара близких молекул DXT часто располагается так, чтобы их триазиновые кольца были параллельны. В случае ассоциатов из трех и четырех молекул обычно присутствует хотя бы одна такая пара. Более того, эта тенденция иногда приводит к образованию стопок из трех и четырех молекул. На рис. 4 показаны кластеры из четырех молекул DXT, взятые из молекулярно-динамической траектории. Как привило, возникает бесформенный ассоциат (рис. 4а), однако иногда можно видеть хорошо сформированные стопки (рис. 4б). Приведенный структурный анализ показан на примере модели АТВ. Однако для других моделей наблюдается похожий вид ассоциатов.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведена параметризация молекулы диоксадэта для полноатомного классического молекулярно-динамического моделирования. Для этого использованы различные доступные сервисы: АТВ, SwissParam, а также AmberTools, в стандартном виде и с использованием дополнительных квантовохимических расчетов. Проведено моделирование молекулы диоксадэта в воде и сравнение результатов для разных моделей между собой. Несмотря на то, что полученные частичные заряды на триазиновом кольце молекулы и энергии растворения заметно различаются для разных моделей, структурные свойства качественно со-

впадают, что видно по схожему поведению ФРП гидратной воды вблизи триазинового кольца. Дополнительно проведено моделирование двух, трех и четырех молекул в воде. Показано, что молекулы диоксадэта в воде склонны образовывать лабильные ассоциаты, среди которых иногда встречаются стопки молекул. Все модели демонстрируют сходные свойства. Для выбора лучшей модели молекулы диоксадэта необходимы дальнейшие исследования. Файлы с топологией молекулы доступны для использования на сайте <https://doi.org/10.5281/zenodo.7251232>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bespalov V.G., Kireeva G.S., Belyaeva O.A. et al.* // J. Chemotherapy. 2016. V. 28. № 3. P. 203; <https://doi.org/10.1179/1973947815Y.0000000040>
2. *Gershanovich M.L., Filov V.A., Kotova D.G. et al.* // Vopr. Onkol. 1998. V. 44. № 2. P. 216;
3. *Zhikhoreva A.A., Belashov A.V., Bespalov V.G. et al.* // Biomed. Opt. Express. 2018. V. 9. № 11. P. 5817; <https://doi.org/10.1364/BOE.9.005817>
4. *Fábíán B., Segá M., Voloshin V.P., Medvedev N.N., Jedlovský P.* // J. Phys. Chem. B. 2017. V. 121. № 13. P. 2814; <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b00990>
5. *Hummer G.* // New J. Phys. 2005. V. 7. № 1. P. 34; <https://doi.org/10.1088/1367-2630/7/1/034>
6. *Torrie G.M., Valleau J.P.* // J. Comput. Phys. 1977. V. 23. № 2. P. 187; [https://doi.org/10.1016/0021-9991\(77\)90121-8](https://doi.org/10.1016/0021-9991(77)90121-8)
7. *Kim A.V., Shelepova E.A., Selyutina O.Y. et al.* // Mol. Pharm. 2019. V. 16. № 7. P. 3188; <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00390>
8. *Kim A.V., Shelepova E.A., Evseenko V.I. et al.* // J. Mol. Liq. 2021. V. 344. P. 117759; <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117759>

9. Зеликман В.А., Ким А.В., Медведев Н.Н. // Журн. структ. хим. 2016, Т. 57, №5, С. 978; <https://doi.org/10.15372/JSC20160513>
10. Зеликман М.В., Ким А.В., Медведев Н.Н., Селютина О.В., Поляков Н.Э. // ЖСХ. 2015. Т. 56. № 1. С. 73; <http://doi.org/10.1134/S0022476615010102>
11. PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dioxadet>
12. Malde A.K., Zuo L., Breeze M. et al. // J. Chem. Theory Comput. 2011. V. 7. № 12, P. 4026; <https://doi.org/10.1021/ct200196m>
13. Zoete V., Cuendet M.A., Grosdidier A., Michielin O. // J. Comput. Chem. 2011. V. 32. № 11. P. 2359; <https://doi.org/10.1002/jcc.21816>
14. Case D.A., Cheatham III T.E., Darden T. et al. // Ibid. 2005. V. 26. №. 16. P. 1668; <https://doi.org/10.1002/jcc.20290>
15. Berendsen H.J.C., Postma J.P., van Gunsteren W.F., Hermans J. // Dordrecht: Springer, 1981. P. 331; [https://doi.org/10.1007/978-94-015-7658-1\\_21](https://doi.org/10.1007/978-94-015-7658-1_21)
16. Abraham M.J., Murtola T., Schulz R. et al. // SoftwareX. 2015. V. 1. P. 19; <https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>
17. Bussi G., Donadio D., Parrinello M. // J. Chem. Phys. 2007. V. 126. № 1. P. 014101; <https://doi.org/10.1063/1.2408420>
18. Nosé S. // J. Chem. Phys. 1984. V. 81. №. 1. P. 511; <https://doi.org/10.1063/1.447334>
19. Волошин В.П., Медведев Н.Н. // ЖСХ. 2021. Т. 62. № 5. С. 745; [https://doi.org/10.26902/JSC\\_id72868](https://doi.org/10.26902/JSC_id72868)
20. Shelepova E.A., Ludwig R., Paschek D., Medvedev N.N. // J. Mol. Liq. 2021. V. 329. P. 115589; <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115589>

# INVESTIGATION OF THE BEHAVIOR OF DIOXADET MOLECULES IN WATER BY MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION

E. A. Yakush<sup>1,2</sup>, A. V. Kim<sup>1,2</sup>, N. N. Medvedev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion  
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

<sup>2</sup>*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

\*E-mail: nikmed@kinetics.nsc.ru

The behaviour of dioxadet molecules in water is studied by the molecular dynamics simulation. This substance has anti-cancer properties and is used in clinical practice. However, its properties have not yet studied at the molecular level. This paper presents the first attempt of such investigation. Parametrization of dioxadet molecule was carried out using different available services: ATB, SwissParam as well as AmberTools in a standard form and with the use of additional quantum-chemical calculations. The obtained models are compared with each other. The number of hydrogen bonds of the molecule with water was calculated, the analysis of hydrated water was carried out. It was shown that the dioxadet molecules in water tend to associate. All the models obtained show similar properties, but the quantitative characteristics differ noticeably. Further research is needed to select the best model. Molecule topology files are available for use.

*Keywords:* molecular dynamic simulation, dioxadet, molecular parametrization, aqueous solution.

## REFERENCES

1. *Bespalov V.G., Kireeva G.S., Belyaeva O.A. et al. // J. Chemotherapy. 2016. V. 28. № 3. P. 203; https://doi.org/10.1179/1973947815Y.0000000040*
2. *Gershanovich M.L., Filov V.A., Kotova D.G. et al. // Vopr. Onkol. 1998. V. 44. № 2. P. 216;*
3. *Zhikhoreva A.A., Belashov A.V., Bespalov V.G. et al. // Biomed. Opt. Express. 2018. V. 9. № 11. P. 5817; https://doi.org/10.1364/BOE.9.005817*
4. *Fabian B., Sega M., Voloshin V.P., Medvedev N.N., Jedlovsky P. // J. Phys. Chem. B. 2017. V. 121. № 13. P. 2814; https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b00990*
5. *Hummer G. // New J. Phys. 2005. V. 7. № 1. P. 34; https://doi.org/10.1088/1367-2630/7/1/034*
6. *Torrie G.M., Valleau J.P. // J. Comput. Phys. 1977. V. 23. № 2. P. 187; https://doi.org/10.1016/0021-9991(77)90121-8*
7. *Kim A.V., Shelepova E.A., Selyutina O.Y. et al. // Mol. Pharm. 2019. V. 16. № 7. P. 3188; https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00390*
8. *Kim A.V., Shelepova E.A., Evseenko V.I. et al. // J. Mol. Liq. 2021. V. 344. P. 117759; https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117759*
9. *Zelikman M.V., Kim A.V., Medvedev N.N. // J. Struct. Chem. 2016. V. 57. № 5. P. 940–946. https://doi.org/10.1134/S0022476616050139*
10. *Zelikman M.V., Kim A.V., Medvedev N.N., Selyutina O.Y., Polyakov N.E. // J. Struct. Chem. 2015. V. 56. № 1. P. 67–76. https://doi.org/10.1134/S0022476615010102*
11. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dioxadet>
12. *Malde A.K., Zuo L., Breeze M. et al. // J. Chem. Theory Comput. 2011. V. 7. № 12, P. 4026; https://doi.org/10.1021/ct200196m*
13. *Zoete V., Cuendet M.A., Grosdidier A., Michielin O. // J. Comput. Chem. 2011. V. 32. № 11. P. 2359; https://doi.org/10.1002/jcc.21816*
14. *Case D.A., Cheatham III T.E., Darden T. et al. // Ibid. 2005. V. 26. № 16. P. 1668; https://doi.org/10.1002/jcc.20290*
15. *Berendsen H.J.C., Postma J.P., van Gunsteren W.F., Hermans J. // Dordrecht: Springer, 1981. P. 331; https://doi.org/10.1007/978-94-015-7658-1\_21*
16. *Abraham M.J., Murtola T., Schulz R. et al. // SoftwareX. 2015. V. 1. P. 19; https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001*
17. *Bussi G., Donadio D., Parrinello M. // J. Chem. Phys. 2007. V. 126. № 1. P. 014101; https://doi.org/10.1063/1.2408420*
18. *Nosé S. // J. Chem. Phys. 1984. V. 81. № 1. P. 511; https://doi.org/10.1063/1.447334*
19. *Voloshin V.P., Medvedev N.N. // J. Struct. Chem. 2021. V. 62. № 5. P. 692–703. https://doi.org/10.1134/S002247662105005X*
20. *Shelepova E.A., Ludwig R., Paschek D., Medvedev N.N. // J. Mol. Liq. 2021. V. 329. P. 115589; https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115589*