

TÍNH NĂNG LƯỢNG TỰ DO HYDRAT HOÁ CỦA CHẤT TƯƠNG TỰ AXIT AMIN BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỘNG LỰC PHÂN TỬ

Đến Tòa soạn 24-12-2008

ĐẶNG ÚNG VẬN¹, NGUYỄN HOÀ MY²

¹ Trường Đại học Hoà Bình, Hà Nội

² Trung tâm ứng dụng tin trong hoá học, ĐH Khoa học Tự nhiên, ĐHQG Hà Nội

ABSTRACT

The paper deals with molecular dynamics calculation of solvation free energy of some amino acid side chain analogs in water by GROMACS software and following Dillgroup calculation procedure. We calculated the free energy for turning off the Lennard-Jones interactions of 8 amino acid analogs including methane/Ala, n-butan/Ile, isobutan/Leu, propane/Val, acetamid/Asn, p-cresol/Tyr, etanol/Thr and metanol/Ser represented with the OPLS-AA force field in TIP3P water models. We achieved a high degree of statistical precision in molecular dynamic simulations and by thermodynamic intergration method obtained the deviation of calculated free energy of hydration of about 0.02 - 0.60 kcal/mol from the experimental hydration free energy measurements of the same molecules.

I - MỞ ĐẦU

Tính toán năng lượng tự do là một trong những việc khó nhất và tốn kém thời gian máy nhất của động lực phân tử. Tuy vậy, về nguyên tắc, phương pháp này cho kết quả khá phù hợp với thực nghiệm và có thể dự báo chính xác năng lượng tự do của các quá trình hoá lý [1] không kèm theo việc cắt đứt và hình thành các liên kết cộng hoá trị, ví dụ như quá trình xonvat hoá, quá trình tạo phức Michaelis giữa phối tử và protein ... Kết quả tính toán năng lượng tự do thường rất nhạy với việc lựa chọn một số điều kiện biên vốn không quan trọng đối với phép tính động lực phân tử thông thường. Ví dụ như khi xử lý phân khoảng tác dụng xa của lực Coulomb bằng thuật toán lưới hạt Ewald (PME), các tham số PME vốn đủ dùng cho các tính toán động lực phân tử thông thường thì lại có thể cho sai số nghiêm trọng trong việc tính toán năng lượng tự do của quá trình thay đổi điện tích riêng phần trên một phân tử. Vì thế, với những

tính toán năng lượng tự do, nói chung, không có khái niệm về những điều kiện biên “không quan trọng” đối với kết quả tính. Tất cả đều phải kiểm tra cẩn thận [2].

Cơ sở lý thuyết của phương pháp tính năng lượng tự do bằng động lực phân tử được trình bày trong Phần II của bài báo này. Phần III trình bày quy trình tính dựa trên phiên bản 3.3.1 của GROMACS. Phần IV dành cho kết quả tính và thảo luận đối với quá trình hydrat hoá một số chất tương tự axit amin.

CƠ SỞ LÝ THUYẾT

Việc tính toán năng lượng tự do được thực hiện dựa trên những nguyên lý của cơ học thống kê. Các khái niệm về phân bố Boltzmann, tích phân trạng thái (Z), tập hợp (ensemble) chính tắc nhỏ (NVE), chính tắc (NVT), chính tắc lớn (iVT), tập hợp đẳng nhiệt đẳng áp (NPT) và mối liên hệ giữa tích phân trạng thái và các đại lượng nhiệt động học đã được trình bày chi tiết trong

các sách giáo khoa về nhiệt động học [3]. Đại lượng quan trọng nhất mà bài báo này quan tâm là năng lượng tự do A. Biến thiên năng lượng tự do fA từ trạng thái Z_0 đến trạng thái Z_1 gắn với năng lượng cấu hình E_0 và E_1 được xác định bởi hệ thức

$$\Delta A = A_1 - A_0 = -kT \ln \frac{Z_1}{Z_0} \quad (1)$$

Lời giải của fA nhận được bằng cách áp dụng tham số ghép đôi (double coupling parameter) λ , $\lambda = 0..1$ như là con đường dẫn từ trạng thái 0 (năng lượng E_0) đến trạng thái 1 (năng lượng E_1). Như vậy ta cần giải phương trình

$$A(\lambda) = -kT \ln Z(\lambda) \quad (2)$$

Có hai cách giải phương trình này: tích phân nhiệt động (thermodynamic integration - TI) và nhiễu loạn (perturbation method - PM). Vì A là hàm trạng thái nên fA không phụ thuộc đường đi, chẳng hạn như sự chuyển dịch qua cấu hình chuyển tiếp hoặc sự đột biến một axit amin thành một axit amin khác.

Tích phân nhiệt động

Phương pháp TI lấy tích phân:

$$\Delta A = \int \frac{\partial A(\lambda)}{\partial \lambda} d\lambda \quad (3)$$

Thay A(λ) từ (2) ta được:

$$\frac{\partial A(\lambda)}{\partial \lambda} = -kT \left[\frac{\partial \ln Z(\lambda)}{\partial \lambda} \right] = -\frac{kT}{Z(\lambda)} \frac{\partial Z(\lambda)}{\partial \lambda} \quad (4)$$

Vì:

$$Z(\lambda) = \int \dots \int e^{-\beta E(X, \lambda)} dX \quad (5)$$

$$\frac{\partial Z(\lambda)}{\partial \lambda} = \int \dots \int \frac{\partial}{\partial \lambda} e^{-\beta E(X, \lambda)} dX \quad (6)$$

nên

$$\frac{\partial A(\lambda)}{\partial \lambda} = \frac{1}{Z(\lambda)} \int \dots \int \frac{\partial E(X, \lambda)}{\partial \lambda} e^{-\beta E(X, \lambda)} dX \quad (7)$$

Hàm xác suất đối với λ là:

$$P(X, \lambda) = \frac{e^{-\beta E(X, \lambda)}}{Z} \quad (8)$$

nên

$$\frac{\partial A(\lambda)}{\partial \lambda} = \left\langle \frac{\partial E(X, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda \quad (9)$$

trong đó dấu ngoặc nhọn ký hiệu giá trị trung bình tập hợp theo hàm xác suất. Như vậy, ta có:

$$\Delta A = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial E(X, \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda \quad (10)$$

Trong thực tế tính toán, tích phân được thay bằng tổng theo tất cả các khoảng xác định của λ . Việc mô phỏng động lực phân tử được tính với các giá trị khác nhau của λ từ 0 đến 1 với trung bình tập hợp được xác định ở mỗi giá trị λ .

Phương pháp nhiễu loạn

Phương pháp PM cũng xuất phát từ (1), (2) và viết tỷ số Z_1/Z_0 dưới dạng:

$$\frac{Z_1}{Z_0} = \frac{\int \dots \int e^{-\beta E_1(X)} e^{-\beta E_0(X)} e^{-\beta \epsilon_0(X)} dX}{\int \dots \int e^{-\beta E_0(X)} dX} = \int \dots \int e^{-\beta [\epsilon_1(X) - E_0(X)]} P_0(X) dX \quad (11)$$

trong đó P_0 là hàm phân bố Boltzmann. Như vậy ta có:

$$\frac{Z_1}{Z_0} = \left\langle e^{-\beta \Delta E(X)} \right\rangle_0 \quad (12)$$

$$\Delta A = -kT \ln \left\langle e^{-\beta \Delta E(X)} \right\rangle_0 \quad (13)$$

trong đó ký hiệu $\langle \dots \rangle_0$ chỉ ra việc lấy trung bình cấu hình theo tập hợp cấu hình đại diện của trạng thái đầu của hệ. Theo một cách tương tự chúng ta cũng có thể viết

$$\Delta A = -kT \ln \left\langle e^{\beta \Delta E(X)} \right\rangle_1 \quad (14)$$

trong đó việc lấy trung bình cấu hình được thực hiện theo tập hợp các cấu hình đại diện của trạng thái cuối của hệ.

Phương pháp nhiễu loạn PM được thực hiện trước tiên bằng việc mô phỏng động lực phân tử cho trạng thái 0 và tạo nên trung bình tập hợp đối với sự khác biệt năng lượng như đã trình bày (diễn tiến). Sau đó tính toán được thực hiện với

trạng thái cuối để nhận được trung bình tập hợp tương ứng (diễn thoái). Sự khác biệt giữa hai lần tính là thước đo của tính bất định thống kê của việc tính toán. Gần đúng nhiều loạn chỉ cho kết quả chính xác khi trạng thái 0 và 1 khác biệt đủ nhỏ sao cho trạng thái này có thể được xem là nhiễu loạn của trạng thái kia. Để có thể tăng thêm độ chính xác và phạm vi tính toán, người ta chia nhỏ sự khác biệt giữa 0 và 1 thành các “bước” dọc theo tọa độ λ sao cho biến thiên năng lượng tự do của mỗi bước không quá $2kT$ (tức là 1.5 kcal/mol). Biến thiên năng lượng tự do tổng cộng sẽ là tổng của các biến thiên năng lượng tự do của các bước. Tức là:

$$\Delta A = \sum_{i=0}^{n-1} \Delta A_i(\lambda_i \rightarrow \lambda_{i+1}) \quad (15)$$

trong đó n là số khoảng chia giữa hai trạng thái 0 và 1.

PHƯƠNG PHÁP TÍNH

Tính toán biến thiên năng lượng tự do bằng động lực phân tử được thực hiện trên phần mềm GROMACS. Quy trình tính bao gồm các bước sau đây xuất phát từ trạng thái 0 với $\lambda = 0$:

1. Tối ưu cấu hình hệ mô phỏng thoát tiên bằng 5000 bước thuật toán L-BFGS [4] sau đó bằng 5000 bước thuật toán đường dốc nhất (steepest decent).

2. Đưa hệ về cân bằng nhiệt và cực tiểu hoá được thực hiện tiếp tục bằng cách tính 5000 bước động lực Langevin (ngẫu nhiên) ở thể tích không đổi. Khoảng rộng của bước mô phỏng là 2 fs. Khoảng thời gian để cân chỉnh nhiệt độ (τ_{t}) là 0.1 ps. thuật toán LINCS [5] được sử dụng để cường bức các liên kết hydrogen theo các tham số mặc định,

3. Tính 50000 bước động lực phân tử ở áp suất không đổi để tiếp tục đưa hệ về cân bằng nhiệt. Điều nhiệt Berendsen được sử dụng với $\tau_{\text{p}} = 0.5$.

4. Tính động lực phân tử 2500000 bước

(tương ứng với 5 ns) ở thể tích không đổi theo cách tương tự với bước 2 để thu được các giá trị trung bình (bước sản sinh số liệu - production).

5. Tăng λ và quay lại bước 1 nếu chưa đạt tới trạng thái 1.

Trong số các tham số GROMACS được dùng trong quá trình tính toán cần lưu ý: thừa số cắt khoảng tác dụng xa của tương tác L-J (sc_alpha) là 0,5, tương tác L-J được cắt ở 9Å, tương tác Coulomb gần được cắt ở 9Å và sử dụng mẫu PME cho phần khoảng tác dụng xa, danh mục lân cận cũng được tính với cùng khoảng cách như lực Coulomb gần ($\text{rlist} = \text{rcoulomb} = 1.0 \text{ nm}$). Tính toán được thực hiện với 16 giá trị của λ trong khoảng 0 - 1, cụ thể là 1 = (0,0, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95 và 1,00).

Tất cả các câu lệnh cần thiết cho cả 16 giá trị của λ được ghi trong tệp RUN.sh. Dữ liệu tính toán được xử lý theo cả hai phương pháp TI và PM trên phần mềm MATLAB. Về cơ bản, sự khác biệt năng lượng tự do giữa hai trạng thái 0 và 1 là tích phân của kỳ vọng của $dV/d\lambda$. Vì thế trước hết cần có giá trị trung bình của $dV/d\lambda$ ở mỗi giá trị của λ và tích phân bằng số các giá trị này trong khoảng λ từ 0 đến 1 bằng phương pháp hình thang. Theo phương pháp PM cần sử dụng các kỳ vọng của thế năng sau đó tính tổng biến thiên năng lượng tự do theo (15).

Trạng thái 0 của các hệ được chọn là trạng thái có năng lượng cực tiểu sau các bước tính 1, 2 và được đưa về cân bằng nhiệt ở bước tính 3. Trạng thái 1 tương ứng với sự biến mất của xonvat hoá được đạt tới bằng cách giảm dần hàm thế tương tác giữa phân tử và dung môi nước tới 0. GROMACS đã tham số hoá các tương tác tĩnh điện và Van der Waals giữa phân tử và môi trường thông qua λ sao cho khi $\lambda = 0$ hệ ở trong trạng thái hydrat hoá đầy đủ và khi $\lambda = 1$ các tương tác này biến mất ứng với trạng thái phân tử ảo. Thế năng tương tác phi liên kết phụ thuộc λ có dạng [6]:

$$U_{s-w}(\lambda_c, \lambda_{LJ}) = \sum_{i,j} \lambda_c \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \lambda_{LJ} 4\epsilon_{ij} \times \left(\frac{1}{[\alpha_{LJ}(1 - \lambda_{LJ}) + (r_{ij}/\sigma_{ij})]^6} - \frac{1}{\alpha_{LJ}(1 - \lambda_{LJ}) + (r_{ij}/\sigma_{ij})^6} \right) \quad (16)$$

trong đó tổng i lấy theo tất cả các nguyên tử của chất tan (S) và tổng j lấy theo tất cả các nguyên tử của dung môi (W). Phương trình (16) bao gồm số hạng Coulomb với sự phụ thuộc tuyến tính vào l_c và số hạng Lennard-Jones có chứa hai tham số a_{LJ} và l_{LJ} ; $a = 0.5$. Trạng thái 0 (xonvat hoá đầy đủ) ứng với l_c và $l_{LJ} = 1$. Trạng thái 1 (khử hoàn toàn xonvat hoá) ứng với l_c và $l_{LJ} = 0$.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Bảng 1: Năng lượng tương tác (kJ/mol) ở trạng thái $\lambda = 0$ của chất tương tự alanine trong nước

Năng lượng	Trung bình	RMSD	Thăng giáng	Độ trôi (Drift)
LJ (lực gần)	1497,2	99,6578	99,6565	0,00036114
Coulomb (lực gần)	-9851,94	151,258	151,256	-0,000625181
Coulomb (lực xa)	-1208,1	8,49376	8,49198	0,000120428
Thế năng	-9623,51	92,8226	92,8223	-0,000166466
dVpot/dl	4,05575	12,1722	12,1722	0,000014741

Bảng 2: dVpot/dl (KJ/mol) của hệ alanine-nước ở các giá trị l khác nhau

L	0,0	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6
dVpot/dl	4,05575	3,86363	3,83803	1,43031	-0,17674	-3,88264	-10,359	-18,8767
Thế năng	-9623,5	-9618,5	-9559,89	-9620,3	-9603,54	-9627,94	-9653,0	-9621,48
L	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1,0
dVpot/dl	-25,810	-31,647	-30,7597	-24,664	-16,9848	-10,6630	-5,0654	0,040086
Thế năng	-9608,2	-9649,4	-9669,23	-9634,2	-9613,73	-9606,28	-9673,4	-9586,43

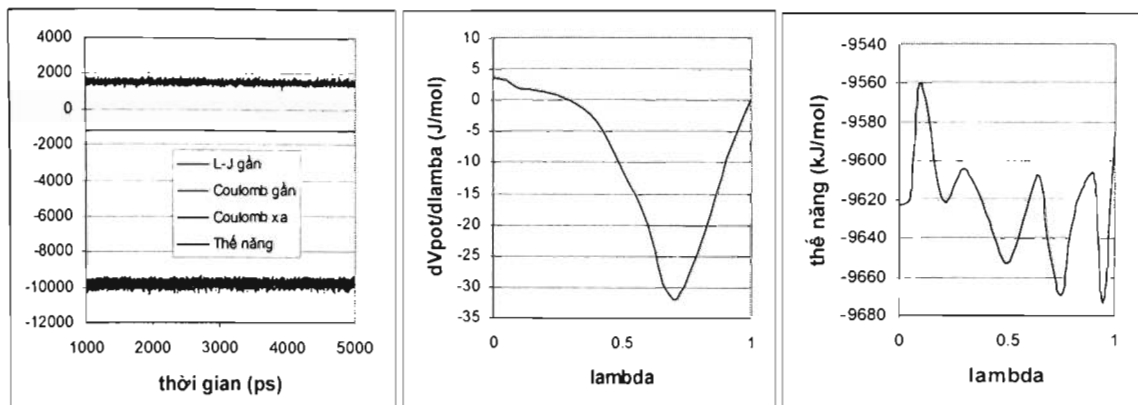
Bảng 3: Năng lượng tự do hydrat hóa của một số chất tương tự axit amin (kcal/mol)

Chất/ Axit amin	metan/ Ala	n-butan/ Ile	isobutan/ Leu	propan/ Val	acetamit/ Asn	p-cresol/ Tyr	etanol/ Thr	metanol/ Ser
Thực nghiệm [7,8]	2,0	2,08	2,28	1,96	-9,72	-6,13	-4,90	-5,08
[9]	1,86	2,70	2,8	2,83	-7,12	-4,08	-4,08	-4,88
Tính toán	2,25	2,43	2,27	2,34	-9,68	-5,46	-4,88	-4,51
Sai khác	0,25	0,35	-0,01	0,38	0,04	0,67	0,02	0,57

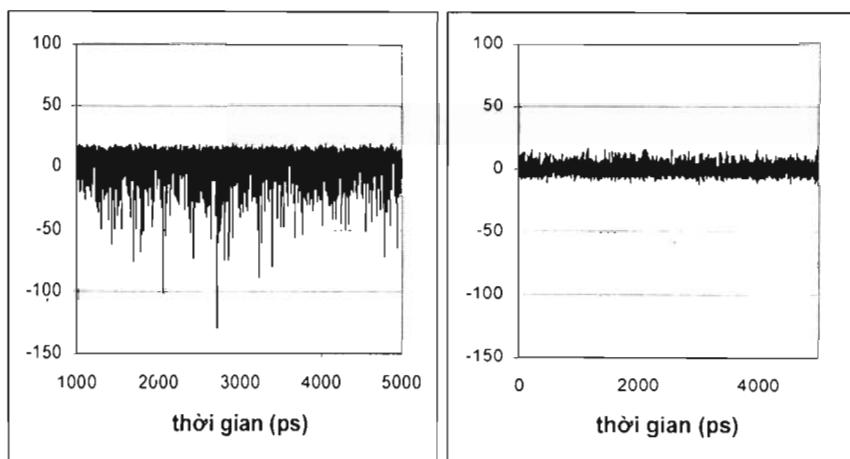
Tính toán được thực hiện với một số chất tương tự axit amin trong dung môi H₂O (bảng 3). Hộp mô phỏng chứa, ví dụ, một phân tử metan và 257 phân tử nước. Sau 15 lần tính mô phỏng mỗi lần 2.500.000 bước với các giá trị l khác nhau GROMACS cho ra một khối lượng dữ liệu OUTPUT khổng lồ (2,2 GB). Thời gian tính toán cho một bộ số liệu này là 70 giờ trên PC với 2GB RAM và DualCore. Bảng 1 trình bày năng lượng tương tác trung bình thu được ở trạng thái 0 của hệ metan-nước. Hai dữ liệu quan trọng nhất đối với việc tính năng lượng tự

do là thế năng và biến thiên thế năng theo λ (dV/dl). Sự thăng giáng của các năng lượng LJ, Coulomb và thế năng (hình 1A) khá đều đặn trong suốt 5000 ps. Độ trôi (drift) của các giá trị năng lượng đủ nhỏ đảm bảo độ tin cậy thống kê của kết quả mô phỏng động lực phân tử. Dễ thấy rằng tương tác L-J gần mang dấu dương, điều này xác nhận sự tồn tại những cặp nguyên tử giữa H₂O và alanine có khoảng cách nhỏ hơn σ (điểm 0 của hàm thế L-J).

Tính toán theo phương pháp TI



Hình 1: Thế năng tương tác và các thành phần trong hệ tương tự Alanine - nước ở $\lambda = 0$ trong quá trình mô phỏng (A); $\langle dV_{pot}/d\lambda \rangle_1$ (B) và thế năng tương tác trung bình (C) ở các giá trị λ khác nhau



Hình 2: Sự thăng giáng của $dV_{pot}/d\lambda$ (KJ/mol) trong quá trình mô phỏng trạng thái 0 (A) và 1 (B) của hệ Alanine - nước

Giá trị trung bình của $dV/d\lambda$ ở các giá trị λ khác nhau được trình bày trong bảng 2. Sử dụng phương pháp TI, năng lượng tự do hydrat hoá của chất tương tự Alanine (metan) tính được từ số liệu ở bảng 2 theo phương pháp hình thang là $-(-9.4109 \text{ (KJ/mol)}) = 2.249 \text{ (kcal/mol)}$. Dấu trừ thứ nhất được thêm vào vì số trong dấu ngoặc đơn là năng lượng tự do của quá trình khử sonvat hoá do tích phân TI (phương trình 10) đã được lấy từ trạng thái sonvat hoá (trạng thái 0) đến trạng thái mà ở đó sonvat bị khử hoàn toàn (trạng thái 1). Kết quả tính toán cao hơn một chút so với giá trị thực nghiệm (2,00 kcal/mol). Bảng 3 trình bày kết quả tính với 8 chất tương tự axit amin so sánh với dữ liệu thực nghiệm [7, 8]

và kết quả tính toán của Deng và Roux [9]. Sự sai khác có thể có nhiều nguyên nhân được trình bày kỹ trong [6]. Bài báo này không có ý định tìm cách nâng cao sự phù hợp giữa tính toán và thực nghiệm mà đặc biệt chú ý tới phương pháp tính. Phân tích phân bố $dV_{pot}/d\lambda$ cho thấy nếu xác định được mối liên hệ định lượng giữa giá trị trung bình động lực phân tử với các tham số của một dạng phân bố thích hợp thì hoàn toàn có thể rút ngắn thời gian tính toán biến thiên năng lượng tự do.

Sự phụ thuộc λ của $dV/d\lambda$ có dạng phức tạp (hình 1B). Sự thăng giáng của $dV_{pot}/d\lambda$ cũng có hình dáng đặc biệt không theo phân bố chuẩn (hình 2) và phụ thuộc vào λ . Tuy rằng theo (15)

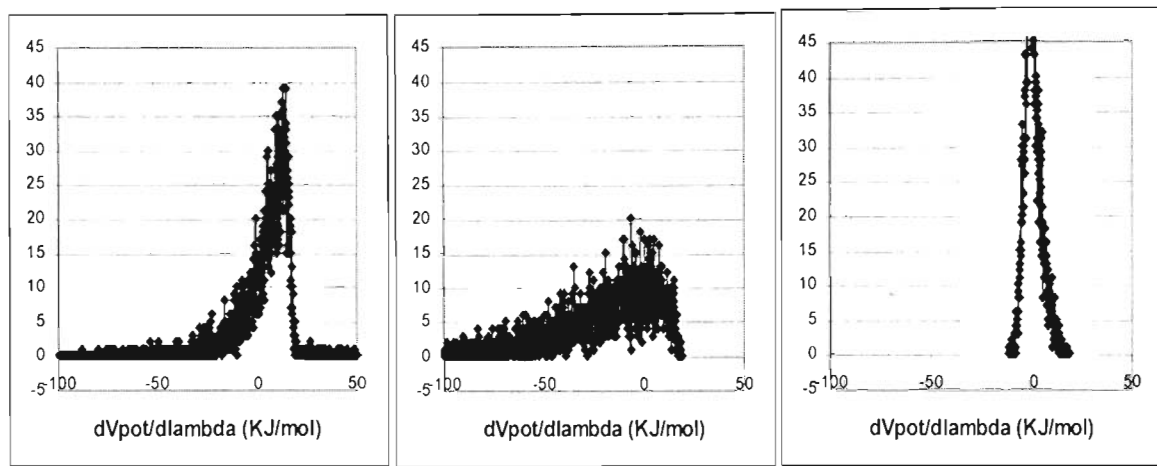
sự phụ thuộc l của $U_{S.W}$ có thể xác định được bằng cách tính đạo hàm thông thường nhưng sự phụ thuộc λ của $\langle dV_{pot}/dl \rangle$ của hệ mô phỏng lại rất phức tạp, không thể biểu diễn bằng một phương trình tương tự. Trên thực tế phân bố xác suất theo dV_{pot}/dl ở mỗi trạng thái l (hình 3) có dạng bất đối xứng cao với vị trí cực đại lệch về phía giá trị dương và cực đại này chuyển dần về 0 khi λ tăng (so sánh các hình 3a, 3b và 3c). Khi $\lambda = 1$ phân bố có dạng sắc nhọn. Giả sử rằng

hàm phân bố $f(x, \mu, \alpha, l)$ thỏa mãn điều kiện:

$$\langle dV_{pot}/dl \rangle_l = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, \mu, \alpha, \lambda) dx \quad (16)$$

cho tất cả các trường hợp của l , trong đó $x = dV_{pot}/dl$, μ và α là các tham số tùy biến thì lúc đó,

$$\Delta A = \int_0^1 \int_{-\infty}^{\infty} f(x, \mu, \alpha, \lambda) dx d\lambda \quad (17)$$



Hình 3: Phân bố xác suất của hệ alanine - dung môi nước theo $dV_{pot}/d\lambda$ trong quá trình mô phỏng.
A. $\lambda = 0$. B. $\lambda = 0,6$. C. $\lambda = 1,0$

Việc xác định fA được quy về việc xác định các tham số đặc trưng của phân bố này và không nhất thiết phải tính 15 hệ mà mỗi hệ cần tới 2.500.000 bước mô phỏng động lực phân tử như đã làm ở trên. Tiếc rằng chưa có thể tìm được một dạng hàm phân bố thỏa mãn (17).

Tính toán theo phương pháp PM

Hình 1C và bảng 2 trình bày sự phụ thuộc λ của thế năng của hệ alanine-nước. Tính toán theo (15) cho giá trị - 8,17 (kcal/mol). Giá trị này quá sai khác với thực nghiệm. Một trong những tiêu chuẩn của việc tính toán theo PM là khoảng biến thiên năng lượng tự do giữa các trạng thái λ khác nhau phải đủ nhỏ để xem chúng chỉ là sự nhiễu loạn của nhau. Biến thiên thế năng giữa hai trạng thái kế tiếp dao động trong khoảng từ 5-100 KJ/mol trong đó rất ít khoảng biến thiên có thể chấp nhận được ($\leq 1,5$ kcal/mol). Sự sai khác với thực nghiệm là có thể

dự báo trước. Vì thế, có thể khẳng định phương pháp TI có ưu thế so với phương pháp PM.

V - KẾT LUẬN

Năng lượng tự do hydrat hóa của 8 chất tương tự axit amin đã được tính toán trên phần mềm GROMACS theo thuật toán tích phân nhiệt động của phương pháp động lực phân tử với cấu trúc dung môi tường minh. Kết quả cho thấy có sự phù hợp tốt với thực nghiệm kể cả với các chất phân cực mạnh và không phân cực. Tuy vậy, phương pháp tính đòi hỏi thời gian tính toán trên máy tính rất lớn. Công trình cũng đã đề xuất hướng giải quyết nhằm rút ngắn thời gian tính toán.

Công trình nhận được tài trợ từ Bộ Khoa học và Công nghệ thông qua đề tài Khoa học cơ bản mã số 507206. Trường Đại học Khoa học

Tự nhiên, ĐHQG Hà Nội đã tài trợ cho công trình này qua đề tài TN-09-14.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jiao D., Golubkov P. A., Darden A. T., Ren P., PNAS **105**, 6290 - 6295 (2008).
2. http://www.dillgroup.ucsf.edu/group/wiki/index.php/Free_Energy:_Tutorial
3. Trần Văn Nhân, Nguyễn Thạc Sửu, Nguyễn Văn Tuế. Hóa lý, Nxb. Giáo dục Hà Nội (1998).
4. <http://search.cpan.org/~laye/Algorithm-LBFGS-0.16/lib/Algorithm/LBFGS.pm>
5. B. Hess, H. Beker, H. J. C. Berendsen, J. G. E. M. Fraaije. J. Comp. Chem., **18**, 1463 - 1472 (1997).
6. M. R. Shirts, V. S. Pande. J. Chem. Phys., **122**, 134508-12 (2005).
7. C. C. Chambers, G. D. Hawkins, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. J. Phys. Chem., **100**, 16385 - 16398 (1996).
8. D. Sitkoff, K. A. Sharp, B. Honig. J. Phys. Chem., **98**, 1978 - 1988 (1994).
9. Y. Deng, B. Roux. J. Phys. Chem. B, **108**, 16567 - 16576 (2004).

Liên hệ: **Nguyễn Hòa My**

Khoa Hóa học

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

19 Lê Thánh Tông Hà Nội

Email: minguyenhoa@yahoo.com.vn