

УДК 577.112.6/.7+577.13

Молекулярная динамика комплексов самоорганизующихся ионных пептидов (RADA)₄

Данилкович А.В.^{1,2*}, Соболев Е.В.³, Тихонов Д.А.³,
Шадрин Т.Е.^{1,2}, Удовиченко И.П.^{1,2}

¹ Филиал института биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова, Российская академия наук, Пуццино, Московская область, 142290, Россия

² Пуццинский государственный университет, Пуццино, Московская область, 142290, Россия

³ Институт математических проблем биологии, Российская академия наук, Пуццино, Московская область, 142290, Россия

Аннотация. В данной работе исследованы свойства комплексов пептидов, формирующих структуры протофибрилл, обеспечивающих сборку филамента. С использованием метода молекулярной динамики получены данные конформационных состояний для ди-, тетра-, окта- и додекамеров в условиях явного водного окружения, которые позволили выявить ключевые факторы, играющие определяющую роль в процессе самоорганизации пептидных молекул этого типа. Удалось показать, что конформационная лабильность индивидуальных молекул снижается не только при увеличении общего числа пептидов в составе комплексов, но и в тех случаях, когда полипептидные цепочки расположены в центральной области протофиламента, и в большей степени «экранированы» от контактов с прилегающим водным слоем. По результатам молекулярного моделирования (MD) комплексов H-(RADA)₄-OH на временном отрезке 10 нс отмечено, что с увеличением размеров надмолекулярных структур повышается стабильность антипараллельных β-структур пептидов и межмолекулярных водородных связей. Показано также, что наибольшие величины флуктуаций атомарных координат пептидного остова характерны для аминокислотных остатков, расположенных на флангах молекул пептидов. Сделан вывод о том, что минимально достаточной структурой протофиламента может выступать тетрамер H-(RADA)₄-OH, в котором пептиды находятся в антипараллельной β-конформации, а также комплексы более высокого уровня, при формировании которых определяющую роль играют гидрофобные взаимодействия остатков аланинов, слагающих «внутренний слой» структур тетрамеров и формирующегося филамента.

Ключевые слова: самоорганизующиеся пептиды, ионные пептиды, молекулярная динамика, протофиламент, AMBER, ff03.

ВВЕДЕНИЕ

Динамика самоорганизации ионных пептидов H-(RADA)₄-OH, образующих в водных растворах протяжённые филаменты, является предметом активного обсуждения и приобрела в последнее время особенное значение. Интерес к самоорганизующимся

* danilkovich@fibkh.serpukhov.su

ионным пептидам обусловлен их уникальными свойствами, в частности, способностью образовывать в водных растворах протяжённые фибриллы при физиологических значениях pH. Полученный в результате процесса самоорганизации материал представляет собой пористую подложку или искусственный клеточный матрикс, обладающий выраженным тропизмом по отношению к культурам клеток млекопитающих разного типа [1]. Данное обстоятельство открывает широкие возможности создания принципиально новых материалов для медицины с целью их использования в тканевой инженерии [2, 3].

Очевидно, что при создании новых материалов с заданными свойствами на основе самоорганизующихся ионных пептидов необходимо обладать точными сведениями относительно конформационных особенностей взаимодействующих компонентов. Ранее было показано, что в случае коротких амилоидогенных пептидов значительную роль играет степень взаимной комплементарности контактирующих поверхностей, а также гидрофобные взаимодействия аминокислотных остатков [4]. На начальных стадиях процесса сборки филамента амилоидогенными пептидами именно гидрофобные взаимодействия аминокислотных остатков, как считается, играют определяющую роль. Несмотря на то, что структура фибрилл была определена физико-химическими методами как состоящая из молекул пептидов, находящихся в β -конформации и расположенных перпендикулярно продольной оси филамента [1], начальные этапы процесса формирования пептидных комплексов, принимающих участие в наращивании фибриллярного комплекса, до конца не выяснены.

Изучение кинетики процесса перехода от этапа «нуклеации» компонентов протофиламента к последовательному увеличению размеров фибриллярного комплекса позволило определить возможность существования так называемой «lag»-фазы, характеризующей временную задержку процесса самоорганизации амфифильных пептидов [5], в ходе которой происходит структурирование контактных поверхностей типа «ядра», что обеспечивает в дальнейшем сборку филамента. На этой стадии наблюдается существование большого количества пептидных комплексов с разными морфологическими характеристиками [6–9]. Поскольку растворимые формы промежуточных продуктов агрегации пептидов чрезвычайно сложно изолировать и охарактеризовать их свойства, остаётся неясной степень их участия в организации процесса сборки филамента. Более того, вся имеющаяся информация о структуре пептидных протофиламентов была получена в основном с использованием атомно-силовой микроскопии [10, 11], спектрофотометрии кругового дихроизма [12] и ЯМР [13] в относительно низком разрешении. В этой связи нами был использован метод молекулярной динамики, с помощью которого были изучены различные комплексы пептидов H-(RADA)₄-OH. В продолжение наших исследований, начатых в предыдущей работе [14], кроме димеров было осуществлено молекулярное моделирование и анализ свойств тетра-, окта- и додекамеров H-(RADA)₄-OH, сформированных анти-параллельными молекулами пептидов в β -конформации. Поскольку данные о строении комплексов ионных пептидов этого типа в научной литературе отсутствуют, для настоящей работы нами была поставлена задача – определить минимально возможную структуру протофиламента, способную эффективно обеспечить поступательный процесс самоорганизации протофиламентов с образованием протяжённых пептидных фибрилл.

Далее приведены способы получения модельных структур пептидов и их комплексов, подготовка экспериментов по моделированию динамики пептидов в различной степени агрегирования, анализ полученных результатов и их обсуждение. В заключительной части содержатся выводы, сформулированные по результатам MD экспериментов в рамках решения поставленной задачи.

МЕТОДЫ

1. Модельные пептиды

Для MD экспериментов использовали модельные структуры димеры пептидов H-(RADA)₄-OH, которые были получены *in silico* в результате молекулярного докинга молекул пептида H-(RADA)₄-OH в антипараллельной β-конформации. Использование программы HEX6.1 [15] в режиме учета геометрии модели и поверхностных зарядов, а также GRAMM-X [16] с учетом только геометрии молекулы, позволило получить идентичный результат относительно топологии наиболее стабильного комплекса взаимодействующих молекул. Полученные структуры в виде PDB файлов использовали в качестве объекта MD исследований. Выбор в качестве объектов мономера, а также комплексов пептидов в виде димера, тетрамера, октамера и додекамера обусловлен необходимостью определить некоторые сравнительные характеристики структур олигомеров H-(RADA)₄-OH. Основной целью работы являлось выяснение комплексных структур ионных пептидов, способных выступать в качестве компонентов, представляющих протофиламент.

2. Подготовка проб

Структуры пространственных моделей шестнадцатичленных мономеров H-(RADA)₄-OH в антипараллельной β-конформации были построены с использованием пакета программ HyperChem 8 [17]. Состояние протонирования заряженных аминокислотных остатков было выбрано соответствующим значением pH7. Файлы PDB, соответствующие полученным моделям, были в дальнейшем использованы для проведения MD экспериментов.

3. Молекулярная динамика

Моделирование молекулярной динамики пептидных молекул и последующий анализ результатов были выполнены с использованием пакета программ AMBER 11 [18]. Динамику 5 комплексов пептидов H-(RADA)₄-OH моделировали в системах с явным водным окружением (таблица 1) в октаэдрической ячейке периодических граничных условий (ПГУ) при температуре 300K и давлении 1 атм. Силовые параметры молекул воды выбраны согласно модели TIP3P [19]. Моделирование осуществляли в силовом поле ff03 [20, 21]. Электростатическое взаимодействие было ограничено расстоянием 10Å, а учет электростатического взаимодействия от образов ячейки ПГУ производили суммированием по Эвальду.

Таблица 1. Характеристика моделируемых в данной работе систем

Объект исследования	Число H-(RADA) ₄ -OH в ячейке ПГУ	Число молекул H ₂ O в ячейке ПГУ	Общее число атомов в ячейке ПГУ
Мономер	1	6674	20249
Димер	2	6551	20107
Тетрамер	4	6548	20552
Октамер	8	8428	27100
Додекамер	12	10732	34920

В результате использования идентичного протокола для мономера и для каждого комплекса H-(RADA)₄-OH были рассчитаны MD-траектории протяжённостью 10 нс. Процедура постановки MD-экспериментов полностью аналогична описанной нами ранее [14].

4. Методы анализа результатов

При определении типа вторичных структур полипептидов в составе анализируемых моделей использовали систему классификации, предложенную Кабш и Сэндер [22]. Для анализа термодинамики выполнена оценка энергии Гиббса (ΔG) каждой сохраненной мгновенной геометрии пептида. В расчетах энергии Гиббса учтены молекулярно-механическая (ММ) энергия пептида и избыточный химический потенциал, оценка которого сделана по обобщенному методу Борна (GBSA) [23]. Конформационную стабильность структур оценивали по количеству аминокислотных остатков, по максимальной длине непрерывного сегмента аминокислотных остатков, находящихся в β -конформации. Характеристика β -складки определялась согласно значениям углов ϕ ($C'-N-C_\alpha-C'$) и ψ ($N-C_\alpha-C'-N$) атомов пептидного остова, которые были исчислены с помощью Bioinformatics Toolbox 3.6 в MATLAB R2010b. В качестве граничных условий для углов ϕ и ψ , в пределах которой сохраняется β -конформация пептидных связей принимались секторы области значений углов: ($-105^\circ < \phi < -180^\circ$) и ($105^\circ < \psi < 180^\circ$).

Кроме того, для получения сравнительных характеристик молекул пептидов в составе разномерных комплексов вычисляли величину отклонения координат атомов пептидного остова от исходных позиций (функции, реализующие вычисления RMSD и RMSF, реализованы в пакете PTRAJ, который является составной частью программного пакета AMBER). Данные величины были рассчитаны для каждой сохраненной мгновенной геометрии по каждой цепи димера, после чего определены их средние значения по траектории.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное исследование молекулярной динамики ионных пептидов *in silico* с использованием различных полей сил AMBER показало некоторое подобие результатов [14]. Поскольку температурная стабильность β -конформации пептидов H-(RADA)₄-OH в случае использования стандартного поля ff03 оказалась удовлетворительной, авторы решили использовать именно эти условия для моделирования поведения комплексов пептидов, принимая во внимание тщательно сбалансированные характеристики виртуальной среды AMBER ff03 [21]. Кроме необходимости тщательного выбора характеристики потенциального поля сил, позитивным моментом является принципиальная возможность использования в качестве исходных объектов полипептидов в конформации, детектируемой в составе естественных комплексов. Таким образом, в качестве начального состояния молекул H-(RADA)₄-OH нами принята антипараллельная β -конформация пептидных структур, которая является доминирующей в составе филаментов, образующихся *in vitro*.

Как известно, пептиды типа H-(RADA)₄-OH способны принимать в водных и водно-солевых растворах β -конформацию, образуя наноструктуры в виде фибрилл длиной до 90 нм, которые в конечном итоге формируют пространственную сеть волокон, сложенных из антипараллельных молекул пептидов, располагающихся перпендикулярно продольной оси «роста» филамента [1, 12]. Тем не менее механизм инициации самоформирования пептидных наноструктур не выяснен. Более того, использование явного водного окружения для изучения поведения ионных пептидов с использованием метода молекулярной динамики оказалось практически безальтернативным подходом, и рассматривается авторами как обязательный фактор при проведении MD экспериментов с H-(RADA)₄-OH *in silico* [14].

Стабильность β -конформации аминокислотных остатков ионных пептидов определяет стабильность пептидных комплексов, причём можно заметить, что, начиная с тетрамера, происходит очевидная стабилизация β -структур в составе полипептидов, в

то время как стабильность антипараллельного димера H-(RADA)₄-OH в условиях MD эксперимента характеризуется $\tau < 3$ нс. На рис. 1 изображена максимальная длина сегмента аминокислотных остатков для различных комплексов. Хорошо видно, что с ростом размера комплекса длина непрерывного участка полипептидной цепи в β -конформации увеличивается, причем в случае додекамера она практически равна длине пептидной молекулы.

На рис. 2 отображены величины свободной энергии комплексов пептидов, домноженные на соответствующие коэффициенты, приводящие энергию к масштабу энергий молекулы додекамера. Видно, что с ростом степени агрегирования молекул H-(RADA)₄-OH увеличивается энергия взаимодействия компонентов реакции, соответственно свободная энергия более крупных комплексов всегда меньше суммы энергий составных частей. Вычисленные значения свободной энергии Гиббса для пептидов, которые находятся в разной степени агрегирования, позволяют, в частности, отметить неаддитивность сумм величин ΔG трёх тетрамеров, а также октамера и одного тетрамера (рис. 2). Этот факт подтверждает возможность инициации процесса филаментобразования с участием не только «исходных» компонентов реакции, но смеси пептидных комплексов разной величины, включая тетрамеры и октамеры.

Эти результаты подтверждаются величинами отклонения атомов пептидного остова от начальных координат (таблица 2) на молекулярно-динамической траектории. Из приведенных данных в таблице 2 следует, что подвижность аминокислотных остатков снижается с увеличением размера комплекса. Более наглядно изменение уровня подвижности (волатильности) индивидуальных аминокислотных остатков, слагающих полипептидную цепь, представлено на диаграмме (рис. 3). При этом очевидно, что все виды рассматриваемых структур H-(RADA)₄-OH согласно представленным результатам можно совершенно определённо подразделить на две различающиеся группы: 1) мономер и димер; 2) тетрамер, октамер и додекамер. Безусловно, следует отметить, что наиболее стабильны аминокислотные остатки, расположенные в центральной части полипептидных цепей, особенно в ряду тетрамер, октамер и додекамер (таблица 2). Это, в частности, объясняет обнаруженный экспериментально эффект «созревания» комплексов протофиламентов, когда с течением времени укрупняется пептидный комплекс, а с укрупнением комплекса повышается плотность и механическая жёсткость образующихся фибрилл (рис. 4). На этом рисунке, непосредственно на молекулярной модели комплекса додекамера, цветом изображены величины флуктуаций атомарных координат аминокислотных остатков, находящихся в составе пептидных цепочек. Можно отметить уменьшение подвижности аминокислотных остатков пептидных цепей, которые расположены в средней части комплекса и, таким образом, удалены от торцевых поверхностей структуры протофиламента.

Аналогично, мы отмечаем увеличение подвижности фланговых аминокислотных остатков, наиболее экспонированных в окружающую воду и находящихся в составе пептидных цепочек тетрамера, октамера и додекамера (рис. 3). Это, тем не менее, не влияет на общую стабильность пептидных комплексов, в которых молекулы H-(RADA)₄-OH располагаются антипараллельно в β -конформации (рис. 2). Кроме того, важным является тот факт, что согласно результатам молекулярного докинга, структура пептидного комплекса, начиная с тетрамера, обладает полным потенциалом формирования более крупных агрегатов, а, следовательно, именно тетрамер может рассматриваться в качестве исходного компонента при сборке самоорганизующегося филамента, что подтверждает анализ свободной энергии комплексов (рис. 2).

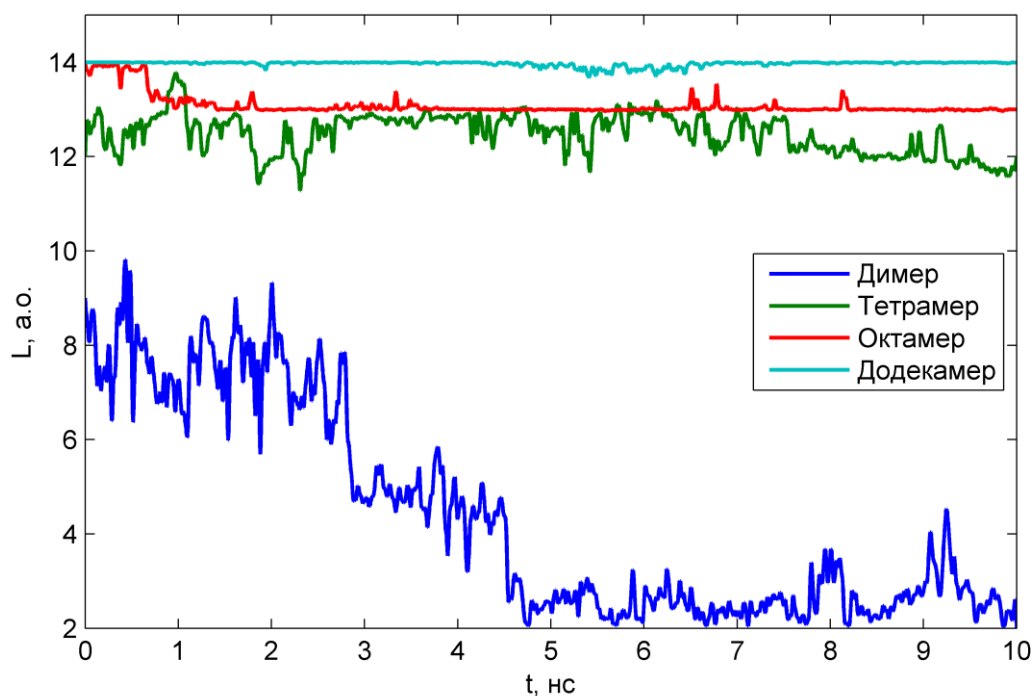


Рисунок 1. Длины сегментов β -складки полипептидных цепей H-(RADA)₄-OH в составе комплексов: димера, тетрамера, октамера и додекамера (ось Y – число последовательных аминокислотных остатков (а.о.) в β -конформации; ось X – шкала времени).

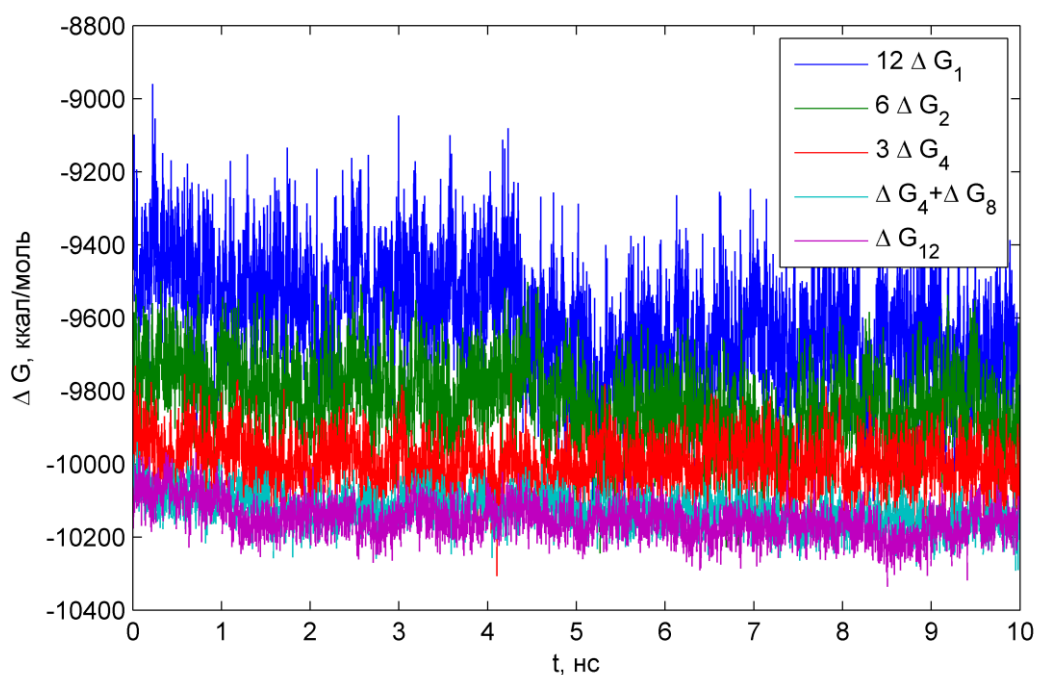


Рисунок 2. Оценка энергии Гиббса комплексов пептидов H-(RADA)₄-OH методом MM/PBSA. Нижний индекс при ΔG указывает на количество молекул пептида в комплексе.

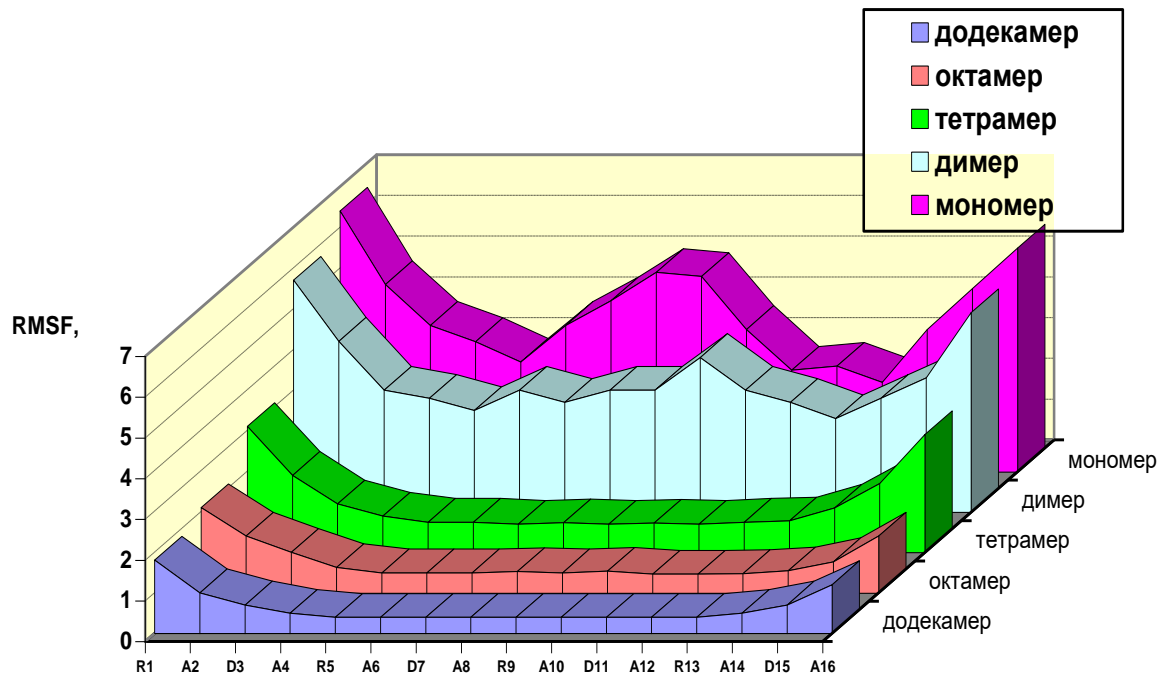


Рисунок 3. Флуктуации координат атомов остова полипептидных цепей H-(RADA)₄-OH у мономера, димера, тетрамера, октамера и додекамера (RMSF, Å).

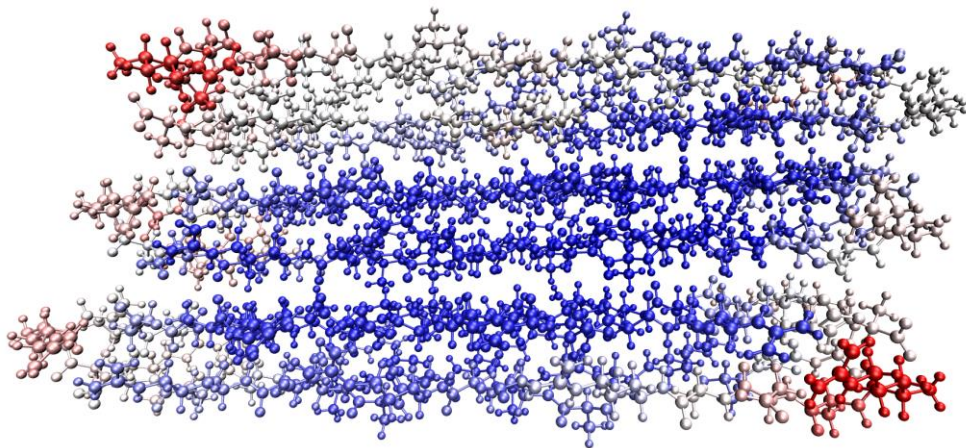


Рисунок 4. Флуктуации координат атомов остова полипептидных цепей в зависимости от их расположения в структуре комплекса додекамера H-(RADA)₄-OH. Синий цвет соответствует диапазону отклонений 0.33 Å, голубой цвет соответствует 0.52 Å, белый цвет соответствует 0.69 Å, розовый цвет соответствует 3.26 Å, красный цвет соответствует 4.22 Å.

Таблица 2. Усреднённые значения флуктуаций координат атомов остова полипептидных цепей H-(RADA)₄-OH в мономере, димере, тетрамере, октамере и додекамере (RMSF, Å) на отрезке времени 10 нс при 300K (AMBER ff03)

Позиция а.о. в пептиде	Мономер RMSF, Å	Димер RMSF, Å	Тетрамер RMSF, Å	Октамер RMSF, Å	Додекамер RMSF, Å
R ₁	6.43	5.71	3.08	2.06	1.78
A ₂	4.60	4.25	1.89	1.37	1.03
D ₃	3.57	2.96	1.21	1.01	0.72
A ₄	3.18	2.76	0.89	0.64	0.52
R ₅	2.70	2.45	0.75	0.49	0.43
A ₆	3.61	3.00	0.75	0.50	0.41
D ₇	4.23	2.68	0.71	0.50	0.41
A ₈	4.95	3.07	0.74	0.53	0.43
R ₉	4.82	3.09	0.71	0.49	0.41
A ₁₀	3.45	3.84	0.73	0.54	0.42
D ₁₁	2.54	3.04	0.71	0.47	0.41
A ₁₂	2.59	2.67	0.75	0.47	0.42
R ₁₃	2.24	2.30	0.78	0.48	0.41
A ₁₄	3.46	2.84	1.09	0.55	0.47
D ₁₅	4.51	3.26	1.73	0.77	0.67
A ₁₆	5.52	4.85	2.94	1.41	1.17

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различная подвижность аминокислотных остатков полипептидной цепи H-(RADA)₄-OH в составе комплексов в целом отражает конформационную стабильность рассматриваемых надмолекулярных структур.

Согласно результатам MD экспериментов, основная первичная стабилизация пептидных комплексов наблюдается при формировании тетрамера, и в дальнейшем изменяется незначительно.

Возможность использования силового поля AMBER ff03 для анализа комплексов пептидов H-(RADA)₄-OH в β-конформации при температуре 300K полностью себя оправдала.

При этом молекулы мономера и димера пептидов характеризуются относительно высокой степенью подвижности, что ограничивает возможность рассмотрения этих структур в качестве компонентов протофиламента.

Показано, что аминокислотные остатки пептидов H-(RADA)₄-OH, формирующих тетрамер, октамер и додекамер, существенно стабилизируются в составе комплексов, при этом наибольшее число степеней свободы имеют а.о., расположенные на флангах молекул пептидов.

Таким образом, сделан вывод о том, что минимальной структурой протофиламента может выступать пептидный комплекс, представленный тетрамером, что в данной работе подтверждено результатами молекулярного «докинга» модельных структур.

Поскольку пептид H-(RADA)₄-OH является представителем группы ионных пептидов, способных к самоорганизации в водных растворах, и обладает сравнительно небольшим потенциалом филаментобразования, мы планируем продолжить изучение свойств молекул данного типа, содержащих более гидрофобные, по сравнению с

аланином, аминокислотные остатки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны Н.К. Балабаеву за интерес к данной работе и ряд ценных замечаний.

Настоящая работа поддержана грантами № 02.740.11.5224 и № 14.740.11.0170 Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России».

Авторы выражают искреннюю признательность компании STSS (Москва, 123995, ГСП-5, Бережковская набережная, д. 20. стр. 8, <http://www.stss.ru/>) за предоставление интерактивного доступа к серверу на базе NVIDIA CUDA для проведения части молекулярно-динамических расчетов в программном пакете AMBER 11», а также ООО «Модуль-Проекты» г. Москва, предоставившего в распоряжение авторского коллектива сервер на базе NVIDIA CUDA.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. *Nature Biotechnology*. 2003. V. 21. P. 1171–1178.
2. Hsieh P.C.H., Davis M.E., Gannon J., MacGillivray C., Lee R.T. Controlled delivery of PDGF-BB for myocardial protection using injectable self-assembling peptide nanofibers. *Journal of Clinical Investigations*. 2006. V. 116. № 1. P. 237–248.
3. Ellis-Behnke R.G., Liang Y.-X., You S.-W., Tay D.K.C., Zhang S., So K-F, Schneider G.E. Nano neuro knitting: Peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 2006. V. 103. № 13. P. 5054–5059.
4. Goldschmidt L., Teng P.K., Riek R., Eisenberg D. Identifying the amyloids, proteins capable of forming amyloid-like fibrils. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 2010. V. 107. № 8. P. 3487–3492.
5. Harper J.D., Lansbury P.T. Jr. Models of amyloid seeding in Alzheimer's disease and scrapie: mechanistic truths and physiological consequences of the time-dependent solubility of amyloid proteins. *Annual Review of Biochemistry*. 1997. V. 66. P. 385–407.
6. Lambert M.P. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Ab1–42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 1998. V. 95. P. 6448–6453.
7. Walsh D.M., Lomakin A., Benedek G.B., Condron M.M., Teplow D.B. Amyloid β -protein fibrillogenesis—detection of a protofibrillar intermediate. *Journal of Biological Chemistry*. 1997. V. 272. P. 22364–22372.
8. Haass C., Selkoe D.J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature Review Molecular & Cellular Biology*. 2007. V. 8. P. 101–112.
9. Carulla N., Zhou M., Arimon M., Gairi M., Giralt E., Robinson C.V., Dobson C.M. Experimental characterization of disordered and ordered aggregates populated during the process of amyloid fibril formation. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 2009. V. 106. P. 7828–7833.
10. Goldsbury C., Kistler J., Aebi U., Arvinte T., Cooper G.J.S. Watching amyloid fibrils grow by time-lapse atomic force microscopy. *Journal of Molecular Biology*. 1999. V. 285. P. 33–39.
11. Marek P., Abedini A., Song B.B., Kanungo M., Johnson M.E., Gupta R., Zaman W., Wong S.S., Raleigh D.P. Aromatic interactions are not required for amyloid fibril

- formation by islet amyloid polypeptide but do influence the rate of fibril formation and fibril morphology. *Biochemistry (Moscow)*. 2007. V. 46. P. 3255–3261.
12. Zhang S., Rich A. Direct conversion of a oligopeptide from β -sheet to an α -helix: A model for amyloid formation. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 1997. V. 94. P. 23–28.
 13. Williamson J.A., Miranker A.D. Direct detection of transient α -helical states in islet amyloid polypeptide. *Protein Sciences*. 2007. V. 16. P. 110–117.
 14. Данилкович А.В., Тихонов Д.А., Соболев Е.В., Шадрин Т.Е., Удовиченко И.П. К вопросу о выборе потенциальных полей для изучения молекулярной динамики ионных пептидов и их димеров. *Математическая биология и биоинформатика*. 2011. Т. 6. № 1. С. 53–62.
 15. Macindoe G., Mavridis L., Venkatraman V. et al. HexServer: an FFT-based protein docking server powered by graphics processors. *Nucleic Acids Research*. 2010. V. 38. P. 445–449.
 16. Tovchigrechko A., Vakser I.A. Development and testing of an automated approach to protein docking. *Proteins*. 2005. V. 60. № 2. P. 296–301.
 17. *HyperChem® Computational Chemistry*. Practical Guide – Theory and Method, HC 70-00-04-00. Gainesville: Hypercube Inc, 2002. 350 p.
 18. Case D.A., Cheatham T.E. III., Darden T. et al. The Amber biomolecular simulation programs. *Journal of Computational Chemistry*. 2005. V. 26. P. 1668–1688.
 19. Jorgensen W.L., Chandrasekhar J., Madura J.D. et al. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *Journal of Chemical Physics*. 1983. V. 79. P. 926–935.
 20. Duan Y., Wu C., Chowdhury S. et al. A point-charge force field for molecular mechanics simulations of proteins based on condensed-phase quantum mechanical calculations. *Journal of Computational Chemistry*. 2003. V. 24. P. 1999–2012.
 21. Lee M.C., Duan Y. Distinguish protein decoys by using a scoring function based on a new Amber force field, short molecular dynamics simulations, and the generalized Born solvent model. *Proteins*. 2004. V. 55. P. 620–634.
 22. Kabsch W., Sander C. Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. *Biopolymers*. 1983. V.12. P. 2577–2637.
 23. Onufriev A., Bashford D., Case D.A. Modification of the Generalized Born Model Suitable for Macromolecules. *Journal of Physical Chemistry B*. 2000. V. 104. № 15. P. 3712–3720.

Материал поступил в редакцию 05.05.2011, опубликован 13.05.2011