

УДК 577.112.6/.7+577.13

К вопросу о выборе потенциальных полей для изучения молекулярной динамики ионных пептидов и их димеров

Данилкович А.В.^{1,2*}, Тихонов Д.А.³, Соболев Е.В.³,
Шадрина 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 работе получены сравнительные данные о влиянии потенциальных полей AMBER ff03, ff99SB и ff96 на результаты экспериментов по молекулярному моделированию димеров, образованных ионными пептидами $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ в β -конформации, при двух значениях температуры. Показано, что моделирование в условиях явного водного окружения наиболее информативно по сравнению с неявными методами, при этом использование различных полей сил оказывает существенное влияние на стабильность исходной конформации пептидной молекулы во времени. Сделан вывод о том, что модельная среда ff99SB обеспечивает большую стабильность антипараллельных β -структур в составе димера при 300К, в то время как ff96 не только обеспечивает наибольшую устойчивость исходной конформации пептида к изменению температуры, но также обладает высоким потенциалом удержания молекулой пептида антипараллельной β -конформации, определяющей способность $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ к самоорганизации.

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

ВВЕДЕНИЕ

Моделирование молекулярной динамики (MD) обычно используется, чтобы изучить такие особенности химических структур, как стабильность во времени, а также способ укладки (фолдинг) полипептидов и маленьких белков, в том числе способы образования надмолекулярных структур, агрегатов и комплексов биологических макромолекул. Важными составляющими исследований механики молекул являются вопросы соответствия свойств физических моделей общим представлениям о классической механике Ньютона и получение достаточной выборки состояний конформационного пространства. В общем случае очевидна необходимость сравнения

* danilkovich@fibkh.serpukhov.su

результатов моделирования *in silico* с экспериментальными данными характеристик изучаемых структур, полученными с использованием физико-химических методов: ядерным магнитным резонансом (NMR), круговым дихроизмом (CD) или инфракрасной спектроскопией [1].

Значительные усилия направлены на устранение недостатков и совершенствование применяемых методов моделирования поведения биомолекулярных структур с использованием разных эмпирических полей сил, выбором той или иной модели водного окружения и реализацией различных схем учета электростатических взаимодействий [2–7]. При постановке задачи выбора потенциального поля сил для MD экспериментов особое значение имеет вопрос параметризации атомарных взаимодействий. Кроме того, попытки улучшить сходимость результатов, получаемых при исследовании пептидов с использованием распространенных потенциальных полей AMBER [8, 9], CHARMM [10], GROMOS96 [11] и OPLS [12], направлены главным образом на то, чтобы усовершенствовать параметры, определяющие условия конформационного перехода α -спирализованных участков молекул в β -конформацию или наоборот.

В действительности сравнительное исследование фолдинга белков *in silico* с использованием различных полей сил AMBER, CHARMM, GROMOS96 и OPLS показало лишь некоторое подобие результатов, полученных в каждом конкретном случае [13]. Это показывает необходимость тщательного выбора наиболее адекватных условий эксперимента, ключевым фактором которого являются характеристики потенциального поля сил. Кроме того, была показана возможность использования в качестве отправной точки экспериментов по молекулярному моделированию естественных конформаций полипептидов, что представляется крайне важным моментом [13]. Для изучения свойств ионных самоорганизующихся пептидов типа $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ подобный сравнительный тест разных полей сил пока не был выполнен, несмотря на выросшую за последнее время производительность вычислительных комплексов и совершенствование программного обеспечения [14–20].

Известно, что пептиды $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ 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, состоящую из филаментов, сложенных из антипараллельных молекул пептидов, располагающихся перпендикулярно продольной оси «роста» филамента [21]. В то же время механизм инициации самоформирования пептидных наноструктур не выяснен. Тем не менее, эффективное осуществление выборки конформационного пространства и использование достаточных временных отрезков при молекулярном моделировании состояний молекулы позволяет ожидать обнаружение конформационных ансамблей структур, которые, с одной стороны, соответствуют формам, наблюдаемым в физиологических условиях, и с другой стороны, оказываются наиболее стабильными в экспериментах *in silico*.

Не оставляет сомнения тот факт, что использование метода молекулярного моделирования предоставляет уникальную возможность изучения свойств биологических макромолекул и детализации сложных процессов, лежащих в основе самоорганизации пептидов. Молекулярная динамика позволяет получить информацию о термодинамике фолдинга молекул белка, а также о кинетике процессов, характеризующихся формированием последовательностями аминокислотных остатков устойчивых мотивов вторичных структур [22]. Соблюдение условий предпочтительного формирования наиболее типичной для данного полипептида вторичной структуры является критическим условием успешного исследования сворачивания белка и агрегации белков методами компьютерного моделирования. Таким образом, решение вопроса по исчерпывающе полному представлению состояний

модели полипептида, помещенной в различные поля сил, предполагает изучение особенностей поведения типичных белков при разных условиях, используемых для проведения исследований MD, в том числе временные характеристики формирования на участках молекулы вторичных структур или их изменений во времени.

В данной работе представлены результаты исследования динамики структур димеров полипептидов $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ в трех широко используемых потенциальных полях сил AMBER (ff96, ff99SB, ff03) при двух значениях температуры (300K и 320K). Эксперименты, связанные с молекулярной динамикой молекул пептида, были проведены в вакууме, водном окружении, моделируемом обобщенным методом Борна, или в явном водном окружении. При этом в качестве исходного состояния молекул димеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ принималась антипараллельная β -конформация структуры, которая является доминирующей для пептидов этого типа в составе естественных олигомеров. Ниже приведены способы получения модельных структур димеров пептидов, подготовка экспериментов по моделированию динамики молекул в различных условиях, анализ полученных результатов и их обсуждение. В заключительной части приведены основные выводы, сформулированные по результатам экспериментов, осуществленных в рамках работы.

МЕТОДЫ

1. Модельные пептиды

Для MD экспериментов использовали виртуальные димеры пептидов $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$, которые были получены *in silico* в результате молекулярного докинга моделей молекул пептида $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ в антипараллельной β -конформации. Использование программы HEX6.1 [23] в режиме учета геометрии модели и поверхностных зарядов, а также GRAMM-X [24] с учетом только геометрии молекулы, позволило получить идентичный результат в плане определения наиболее стабильного комплекса взаимодействующих молекул. Полученная структура использовалась в дальнейшем в качестве исходного объекта исследований. Выбор в качестве объекта исследования димера пептидов определен необходимостью исследовать влияние различных полей сил на структурные характеристики олигомеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$. Основной целью являлась проверка качества системы, наиболее пригодной для изучения конформационных свойств самоорганизующихся пептидов, образующих в физиологических растворах устойчивые комплексы с регулярной упорядоченной внутренней организацией.

2. Подготовка проб

Структуры пространственных моделей шестнадцатичленных мономеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ в антипараллельной β -конформации были построены с использованием пакета программ HyperChem 8 [25]. Состояние протонирования заряженных аминокислотных остатков было выбрано соответствующим значением pH 7. Файлы PDB, соответствующие полученным моделям, были в дальнейшем использованы для проведения MD экспериментов.

3. Молекулярная динамика

Моделирование молекулярной динамики полипептидных димеров и последующий анализ результатов были выполнены с использованием пакета программ AMBER 11 [26].

Моделирование динамики пептидов проводилось с явным учетом водного окружения. Для этого при подготовке исходных данных в ячейке периодических

граничных условий (ПГУ) был размещен комплекс, окруженный 6551 молекулой воды. Силовые параметры молекул воды выбраны согласно модели TIP3P [27]. Моделирование осуществляли в силовых полях ff96 [28], ff03 [8, 29] и ff99SB [9] при температурах 300К и 320К. В результате использования идентичного протокола было получено 6 траекторий.

Вначале была произведена минимизация энергии системы при фиксированном положении координат атомов димерного пептида. Это было сделано для того, чтобы упорядочить атомарные взаимодействия и возможно более равномерно распределить молекулы воды в ячейке ПГУ. Затем был выполнен небольшой разогрев системы при постоянном объеме, при этом положение координат атомов димера также было фиксированным. Эта часть расчетов необходима для того, чтобы правильно настроить молекулы воды, окружающие модельный димер, относительно границ ячейки ПГУ. Отметим, что этот разогрев длился 10 пс. Далее, были выполнены две последовательные стадии минимизации энергии модели с частичным ослаблением сил, фиксирующих положения атомов молекулы димера в пространстве. На следующем этапе вся система уже без ограничений была разогрета до температуры 300К или 320К, соответственно, при постоянном объеме. После разогрева, который длился 10 пс, было выполнено моделирование при постоянном давлении продолжительностью 15 пс. При этом ячейка периодических граничных условий подстраивалась таким образом, чтобы получить заданную плотность среды в системе.

В результате выполнения перечисленных операций система приводилась к состоянию с желаемыми параметрами, из которого далее рассчитывалась MD траектория продолжительностью 11 нс при постоянном давлении 1 атм.

4. Методы анализа результатов

Для определения типа и композиций вторичных структур в составе анализируемых моделей полипептидов использовали систему классификации, предложенную Кабшем и Сэндером [30]. 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) [31]. Конформационную стабильность оценивали по количеству аминокислотных остатков в β -конформации, а также по максимальной длине непрерывного сегмента аминокислотных остатков в β -конформации. Данные величины были рассчитаны для каждой сохраненной мгновенной геометрии по каждой цепи димера, после чего определены их средние значения по траектории. Величина β -слоя определялась согласно значениям углов ϕ ($C'-N-C_{\alpha}-C'$) и ψ ($N-C_{\alpha}-C'-N$) пептидного остова, которые были найдены с помощью Bioinformatics Toolbox 3.6 в MATLAB R2010b. В качестве граничных условий для углов ϕ и ψ , в пределах которых сохраняется β -конформация пептидных связей, были приняты сектора области значений ($-105^{\circ} < \phi < -180^{\circ}$) и ($105^{\circ} < \psi < 180^{\circ}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование энергетических характеристик молекул димеров $NH_2-(RADA)_4-COOH$, сформированных модельными пептидами в трех конформациях (рис. 1), отражает подобие динамики поведения димеров в явном водном окружении. Несмотря на то, что минимальное значение свободной энергии Гиббса соответствует димеру вида α/β (рис. 2а), разница средних значений энергии для трех моделей димеров с учетом дисперсии незначительна (рис. 2). Поскольку сравнение энергий димеров ионных пептидов в разных конформациях оказалось неперспективным, стало очевидным, что

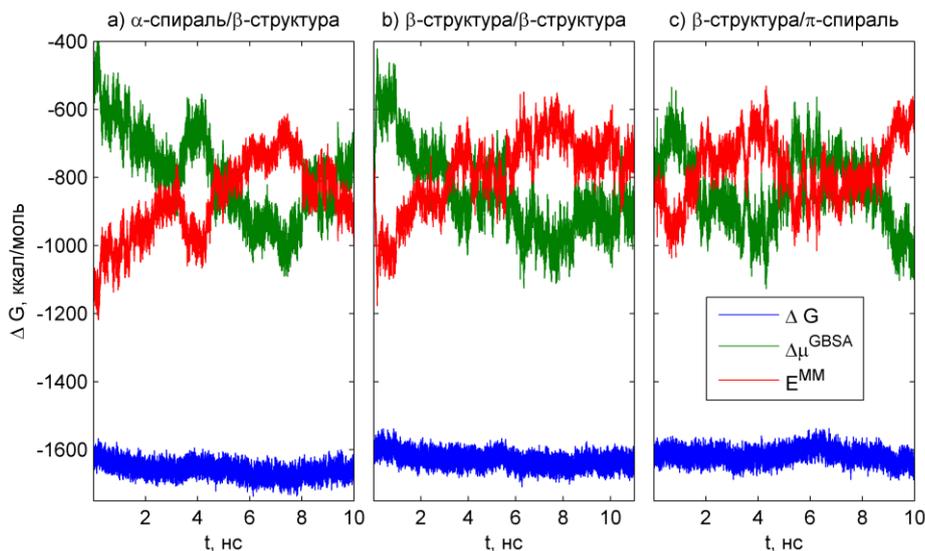


Рис. 1. Декомпозиция энергии Гиббса димеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ в явном водном окружении: ΔG — энергия Гиббса, $\Delta\mu^{\text{GBSA}}$ — оценка избыточного химического потенциала по обобщенному методу Борна, E^{MM} — молекулярно-механическая энергия.

для этих целей требуется задействовать анализ динамики их структур. Отметим, что результаты, полученные при использовании водной среды, моделируемой обобщенным методом Борна, слабо прояснили ситуацию, поскольку исследуемые структуры модельных димеров (α/β , β/β , β/π) при 300K быстро коллапсировали в состояние слабо эволюционирующей глобулы (данные не показаны). Таким образом, использование явного водного окружения для изучения поведения ионных пептидов оказалось практически безальтернативным подходом, и в дальнейшем рассматривается авторами как обязательный фактор при проведении экспериментов с $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ *in silico*. Рассмотрение изменения свойств димеров (α/β , β/β , β/π) при 300K в явном водном окружении позволило сделать вывод о доминирующем вкладе исходной конформации пептидов в стабильность структуры за рассматриваемый отрезок времени, причем именно слабая динамика α -спирализованной молекулы $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ α/β (рис. 2а) в условиях настоящего эксперимента не позволяет рассматривать данную структуру в качестве одного из исходных компонентов более крупных олигомеров, сформированных, как известно, антипараллельными β -структурами пептидов [21].

Целью настоящей работы являлось изучение димеров пептидных структур,

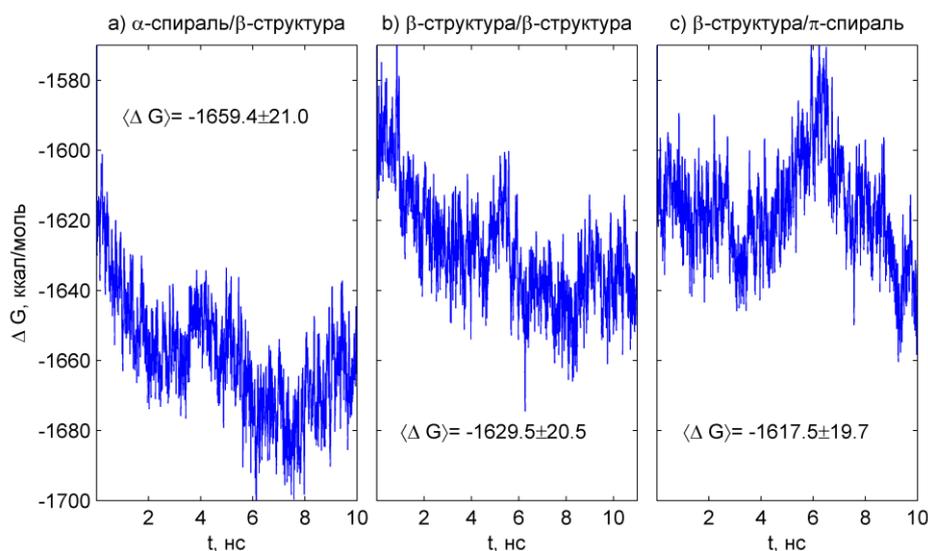


Рис. 2. Динамика энергии Гиббса димеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ в явном водном окружении.

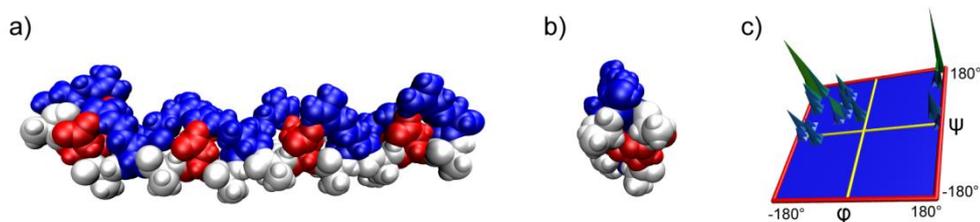


Рис. 3. Молекула димера, полученная докингом пептидов $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ с помощью программы HEX6.1 (а — вид спереди, б — вид справа, с — карта Рамачандрана).

способных выступать в качестве самоорганизующихся компонентов более крупных комплексов молекул. Структура антипараллельных молекул ионного пептида в β -конформации представляется очевидным кандидатом для рассмотрения устойчивости конформационного состояния молекулы $(\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH})_2$ (рис. 3а, 3б). Мы сознательно ушли от рассмотрения распространенных потенциальных полей, таких как OPLS и GROMOS96, требующих использования и оптимизации дополнительных параметров для изучения ионных пептидов в условиях явного водного окружения [2], и ограничились хорошо известными моделями силовых полей, реализованными в программе AMBER (ff96, ff99SB, ff03). Это позволило стандартизировать методику подготовки проб и условий проведения MD экспериментов.

Сравнение результатов, изображенных на рисунках 3с и 4, показывает эффективность использования потенциальных полей при моделировании динамики молекул димеров пептидов $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$, заключающуюся в относительной стабилизации β -конформации молекул.

Кроме того, результаты исследования молекулярной динамики димеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ при двух значениях температуры 300К и 320К показывают, что применение ff99SB наиболее эффективно стабилизирует β -конформацию ионных пептидов (рис. 3с) при температуре 300К (рис. 4), хотя на временном отрезке 4–7.5 нс не менее удачным выглядит использование силового поля ff96 (рис. 5а, 5б). Более определенную ситуацию удалось получить для модели ff96 при 320К (рис. 5б, 5д). Увеличение температуры привело к изменению картины сохранения устойчивых β -структур на параллельных участках димера $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$, исходно содержащих

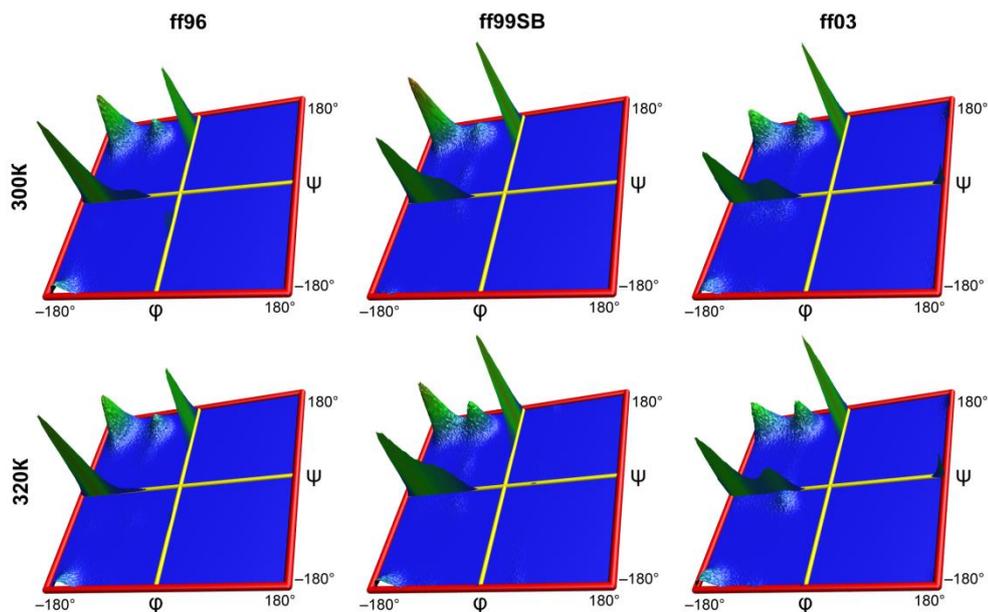


Рис. 4. Карты Рамачандрана димера $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$, построенные по результатам моделирования молекулярной динамики в течение 11 нс с использованием различных силовых полей.

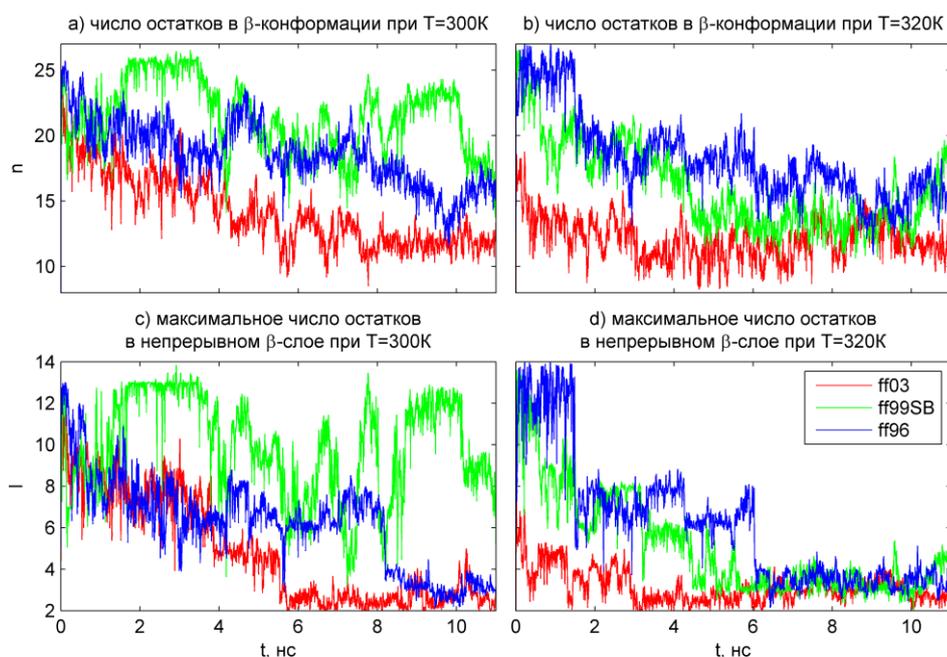


Рис. 5. Стабильность антипараллельной β -конформации в разных моделях потенциальных полей димера $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$.

аминокислотные остатки в β -конформации. При этих условиях явное преимущество на участке экспериментальной траектории 0–6 нс имеет модель поля ff96 (рис. 5d), а завершающая фаза эксперимента характеризуется сходными результатами для всех трех полей сил (рис. 5c, 5d, табл. 1). Принимая во внимание достаточно высокую устойчивость филаментарных комплексов $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ к повышенным температурам, следует признать, что использование модельных условий ff96 обеспечивает более адекватные условия для моделирования димеров ионных пептидов в интервале температур 300–320K. В то же время эффективность потенциального поля ff99SB при изучении димеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ ограничена температурами, близкими к комнатной (рис. 5c), что, возможно, объясняется измененными параметрами торсионных взаимодействий, реализованными в ff99SB [31]. Как ни странно, наименее эффективной в плане стабилизации антипараллельной β -конформации димерных ионных пептидов оказалась модель поля ff03 (рис. 5). В то же время, данный факт косвенно подтверждают результаты, полученные ранее при моделировании трипептида аланина, из которых следует наличие системной погрешности, проявляющейся при использовании некоторых потенциальных полей AMBER и выражающейся в превалировании конформаций типа α -спираль над β -структурами при проведении MD экспериментов [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различия результатов молекулярного моделирования димеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ при использовании разных потенциальных полей и разных значениях температуры отражают различия энергетических характеристик моделируемого конформационного пространства.

В отношении сравнительной оценки поведения β -структуры димеров ионных пептидов в интервале температур 300–320K было показано преимущество силового поля AMBER ff96, наиболее явно проявляющееся на временном интервале 0–8 нс, 300K (рис. 5c) и 0–6 нс, 320K (рис. 5d).

Возможность использования для анализа β -конформации пептидов силового поля AMBER ff99SB ограничивается в нашем случае значением температуры 300K (рис. 5c).

Таблица 1. Стабильность β -конформации димерного пептида $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение по выборкам 55000 и 10000 мгновенных геометрий для отрезков 0–11 нс и 9–11 нс, соответственно.

Температура, К		300			320		
Силовое поле		ff96	ff99SB	ff03	ff96	ff99SB	ff03
Доля остатков в β -конформации, %	0–11 нс	58.09 \pm 8.99	66.91 \pm 9.53	44.19 \pm 9.28	56.84 \pm 11.16	55.22 \pm 12.34	37.56 \pm 6.28
Число остатков в β -конформации в цепи А		9.44 \pm 1.30	10.94 \pm 1.47	6.78 \pm 1.36	9.22 \pm 1.95	8.62 \pm 1.75	5.66 \pm 0.76
Число остатков в β -конформации в цепи В		9.15 \pm 1.58	10.47 \pm 1.58	7.36 \pm 1.61	8.97 \pm 1.62	7.45 \pm 1.84	6.36 \pm 1.25
Число остатков в непрерывном β -слое		6.15 \pm 2.18	9.86 \pm 2.37	4.77 \pm 2.54	6.06 \pm 2.99	5.08 \pm 2.40	3.11 \pm 0.77
Доля остатков в β -конформации, %	9–11 нс	47.53 \pm 4.43	64.53 \pm 8.72	36.97 \pm 3.34	47.72 \pm 5.53	46.38 \pm 7.09	37.50 \pm 4.03
Число остатков в β -конформации в цепи А		8.09 \pm 0.59	10.87 \pm 1.56	5.84 \pm 0.51	7.94 \pm 1.08	8.25 \pm 1.20	5.31 \pm 0.65
Число остатков в β -конформации в цепи В		7.12 \pm 0.83	9.78 \pm 1.23	5.99 \pm 0.56	7.33 \pm 0.69	6.59 \pm 1.07	6.69 \pm 0.64
Число остатков в непрерывном β -слое		3.02 \pm 0.36	10.43 \pm 1.75	2.71 \pm 0.52	3.41 \pm 0.42	3.50 \pm 0.72	2.93 \pm 0.44

При этом молекулы пептидов демонстрируют крайне высокую степень волатильности (рис. 5a), что ограничивает использование ff99SB в экспериментах, ставящих целью изучение стабильности исходной структуры. Повышение температуры приводит к быстрой дестабилизации β -конформации модельной молекулы (рис. 5b) ввиду искусственно заниженной жесткости торсионных взаимодействий, реализованных в силовом поле ff99SB.

Неожиданно результаты применения потенциального поля AMBER ff03 для анализа стабильности β -конформации димеров $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$ оказались менее успешными по сравнению с ff96. Но поскольку поле ff03 является тщательно сбалансированной параметрической системой, оно, безусловно, найдет применение при осуществлении анализа динамики более стабильных структур, таких как филаментобразующие олигомеры пептидов $\text{NH}_2\text{-(RADA)}_4\text{-COOH}$.

БЛАГОДАРНОСТИ

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 доступа к серверу на базе NVIDIA CUDA для проведения части молекулярно-динамических расчетов в программном пакете AMBER 11.

Авторы сердечно благодарны Булыгину О.Е., Генеральному директору ООО «Модуль-проекты» (109377, г. Москва, ул. Зеленодольская, д. 18, корп. 1) за предоставление сервера на базе NVIDIA CUDA (Tesla 1060), использованного в данной работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Gunsteren W.F., Dolenc J., Mark A.E. Molecular simulation as an aid to experimentalists. *Current Opinions in Structural Biology*. 2008. V. 18. P. 149–153.
2. Mackerell A.D. Empirical force fields for biological macromolecules: overview and issues. *Journal of Computational Chemistry*. 2004. V. 25. P. 1584–1604.
3. Jorgensen W.L., Tirado-Rives J. Potential energy functions for atomic-level simulations of water and organic and biomolecular systems. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 2005. V. 102. P. 6665–6670.
4. Van Gunsteren W.F., Bakowies D., Baron R., et al. Biomolecular modeling: goals, problems, perspectives. *Angewandte Chemie International Edition*. 2006. V. 45. P. 4064–4092.
5. Sorin E.J., Rhee Y.M., Shirts M.R., Pande V.S. The solvation interface is a determining factor in peptide conformational preferences. *Journal of Molecular Biology*. 2006. V. 356. P. 248–256.
6. Hess B., van der Vegt N.F.A. Hydration thermodynamic properties of amino acid analogues: a systematic comparison of biomolecular force fields and water models. *Journal of Physical Chemistry B*. 2006. V. 110. P. 17616–17626.
7. Reif M.M., Krutler V., Kastenholtz M.A., et al. Molecular dynamics simulations of a reversibly folding β -heptapeptide in methanol: influence of the treatment of long-range electrostatic interactions. *Journal of Physical Chemistry B*. 2009. V. 113. P. 3112–3128.
8. 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.
9. Hornak V., Abel R., Okur A., et al. Comparison of multiple AMBER force fields and development of improved protein backbone parameters. *Proteins*. 2006. V. 65. P. 712–725.
10. Feig M., MacKerell A., Brooks C. Force field influence on the observation of π -helical protein structures in molecular dynamics simulations. *Journal of Computational Chemistry B*. 2003. V. 107. P. 2831–2836.
11. Oostenbrink C., Villa A., Mark A.E., Gunsteren W.F.V. A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: the GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6. *Journal of Computational Chemistry*. 2004. V. 25. P. 1656–1676.
12. Kaminski G., Friesner R., Tirado-Rives J., Jorgensen W. Evaluation and reparametrization of the OPLS-AA force field for proteins via comparison with accurate quantum chemical calculations on peptides. *Journal of Physical Chemistry B*. 2001. V. 105. P. 6474–6487.
13. Rueda M., Ferrer-Costa C., Meyer T., et al. A consensus view of protein dynamics. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 2007. V. 104. P. 796–801.
14. Ferrara P., Apostolakis J., Caflisch A. Thermodynamics and kinetics of folding of two model peptides investigated by molecular dynamics simulations. *Journal of Physical Chemistry B*. 2000. V. 104. P. 5000–5010.
15. Fersht A.R., Daggett V. Protein folding and unfolding at atomic resolution. *Cell*. 2002. V. 108. P. 573–582.
16. Simmerling C., Strockbine B., Roitberg A.E. All-atom structure prediction and folding simulations of a stable protein. *Journal of American Chemical Society*. 2002. V. 124. P. 11258–11259.
17. Snow C.D., Nguyen H., Pande V.S., Gruebele M. Absolute comparison of simulated and experimental protein-folding dynamics molecular dynamics simulations. *Nature*. 2002. V. 420. P. 102–106.

18. Snow C.D., Zagrovic B., Pande V.S. The Trp cage folding kinetics and unfolded state topology via molecular dynamics simulations. *Journal of American Chemical Society*. 2002. V. 124. P. 14548–14549.
19. Wu X., Brooks B.R. β -hairpin folding mechanism of a nine-residue peptide revealed from molecular dynamics simulations in explicit water. *Biophysical Journal*. 2002. V. 86. P. 1946–1958.
20. Gnanakaran S., Nymeyer H., Portman J., et al. Peptide folding simulations. *Current Opinions in Structural Biology*. 2003. V. 13. P. 168–174.
21. Zhang S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. *Nature Biotechnology*. 2003. V. 21. P. 1171–1178.
22. Munoz V., Serrano L. Elucidating the folding problem of helical peptides using empirical parameters. *Nature Structural and Molecular Biology*. 1994. V. 1. P. 399–409.
23. 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.
24. Tovchigrechko A., Vakser I.A. Development and testing of an automated approach to protein docking. *Proteins*. 2005. V. 60. № 2. P. 296–301.
25. *HyperChem® Computational Chemistry. Practical Guide – Theory and Method, HC 70-00-04-00*. Gainesville: Hypercube Inc, 2002. 350 p.
26. 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.
27. 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.
28. Kollman P.A., Dixon R., Cornell W., et al. The development/application of a 'minimalist' organic/biochemical molecular mechanic force field using a combination of *ab initio* calculations and experimental data. In: *Computer Simulation of Biomolecular Systems*. Eds. van Gunsteren W.F., Weiner P.K., Wilkinson A.J. Dordrecht: KLUWER/ESCOM, 1997. V. 3. P. 83–96.
29. 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.
30. Kabsch W., Sander C. Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. *Biopolymers*. 1983. V. 12. P. 2577–2637.
31. 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 18.02.2011, опубликован 04.03.2011.