

Суперкомпьютерный квантовохимический квази-докинг

А.В. Сулимов, Д.К. Кутов, Е.В. Каткова, В.Б. Сулимов

Общество с ограниченной ответственностью «Димонта», Научно-исследовательский вычислительный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Представлены результаты по комбинированному применению для докинга классического силового поля и метода квантовой химии PM7. Сначала был проведен докинг лиганда в белок-мишень с вычислением энергии системы белок-лиганд в рамках силового поля MMFF94 с учетом растворителя. Среди нескольких сотен тысяч найденных локальных минимумов более 8 тысяч наиболее низкоэнергетических минимумов были сохранены. Эта процедура докинга была проведена для 16 тестовых комплексов, различающихся как белками, так и лигандами. На основе анализа поз и энергий лигандов в этих минимумах и их сравнения с позой и энергией локально оптимизированных кристаллических (нативных) положений лигандов сделаны выводы о применимости парадигмы докинга, позволяющей по положению глобального минимума правильно предсказать нативное положение лиганда в комплексе белок-лиганд. Показано, что для силового поля MMFF94 это сделать можно далеко не для всех исследованных комплексов. В данном исследовании показано, что последующий пересчет энергий всех найденных в силовом поле минимумов с помощью квантовохимического метода PM7, т.е. квантовохимический квази-докинг, существенно улучшает точность позиционирования, и парадигма докинга выполняется почти для всех тестовых комплексов.

Введение

Повышение надежности предсказания ингибирующей активности низкомолекулярными лигандами белков-мишеней тесно связана с точностью программ докинга, осуществляющих позиционирование лигандов в активных центрах белков-мишеней и вычисление свободной энергии связывания белок-лиганд. Очевидно, точность позиционирования и точность расчета энергии связывания тесно связаны между собой – если позиционирование плохое, то нельзя рассчитывать на получение высокой точности при расчете энергии связывания, опираясь на найденные позы лиганда. Точность докинга определяется многими факторами: алгоритмом докинга, используемым методом вычисления энергии молекулярной системы, учетом (а чаще отсутствием учета) растворителя, моделью белка и т.д. Алгоритм докинга опирается на парадигму докинга, которая заключается в том, что положение лиганда в белке находится вблизи глобального минимума энергии системы белок-лиганд. Само по себе нахождение глобального минимума (или целого спектра низкоэнергетических минимумов) в многомерном пространстве, а для гибкого лиганда даже при жестком белке его размерность обычно составляет 10-15, далеко не простая задача, и в различных программах докинга она решается с той или иной степенью достоверности путем применения различных методов поиска глобального минимума на многомерной поверхности. Энергия системы белок-лиганд в программах докинга вычисляется с помощью того или иного силового поля, и выполнение для него парадигмы докинга [1] далеко не очевидно, так как большинство силовых полей создавались в основном для описания геометрии молекул, а не межмолекулярных взаимодействий, играющих важнейшую роль при связывании лиганда с белком.

Тем не менее, недавно проведенные исследования [1, 2, 3] показали, что для ряда тестовых комплексов белок-лиганд парадигма докинга выполняется в рамках силового поля MMFF94 [4], и при этом важную роль играет учет растворителя. В этих работах была отмечена тенденция к улучшению позиционирования при переходе от описания энергии системы белок-лиганд в рамках силового поля MMFF94 к вычислению энергии в рамках квантовохимического полуэмпирического метода PM7 [5]. В данной работе представлены результаты исследований

целесообразности проведения докинга в рамках метода PM7 – действительно ли переход к методам квантовой химии, гораздо более трудоемким с вычислительной точки зрения, может существенно улучшить позиционирование лигандов по сравнению с силовым полем? Показано, что применение метода PM7 с учетом растворителя существенно улучшает точность позиционирования лиганда, и парадигма докинга становится применимой для большинства из исследованных комплексов.

Методы

Новый полуэмпирический квантовохимический метод PM7.

В настоящее время имеется два основных подхода к атомистическому моделированию молекулярных систем: методы классических силовых полей и методы квантовой химии. Применение наиболее точных неэмпирических (*ab initio*) квантовохимических методов имеет ограничение по размеру исследуемой системы от нескольких десятков до нескольких сотен атомов. Поэтому для вычисления энергии системы белок-лиганд (тысячи атомов) могут быть применены пока только полуэмпирические квантовохимические методы. Эти методы хотя и хуже методов *ab initio*, но по скорости вычислений значительно их опережают и, несомненно, превосходят по точности и универсальности любые классические силовые поля. Полуэмпирические методы получили широкое применение в 90-х годах прошлого века с развитием этих методов и разработкой соответствующих программ, например, MOPAC [6]. В этих методах существенно упрощаются вычисления многоцентровых двухэлектронных интегралов за счет обнуления значительной их части, приближенного вычисления остальных и за счет введения эмпирически подбираемых параметров для согласия рассчитанных молекулярных характеристик с экспериментальными данными. Несмотря на значительное улучшение точности этих методов за прошедшие годы их главным недостатком до последнего времени все еще оставалось плохое описание дисперсионных взаимодействий и водородных связей. Однако недавно на основе приближения NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) были разработаны новые методы PM6 [7] и PM7 [5], в которых были реализованы идеи, успешно применявшиеся ранее в методах функционала плотности DFT [8, 9] для описания дисперсионных взаимодействий и водородных связей. Во втором из этих методов, в методе PM7, в схему параметризации сразу включены поправки на дисперсионные взаимодействия, водородные связи, а также и на галогенные связи, а сама параметризация проведена на беспрецедентно широком наборе (более 9000 соединений) молекулярных данных.

Кроме метода PM7 в последних версиях программы MOPAC [10] реализован модуль MOZYME [11], в котором обычное приближение LCAO (Линейная Комбинация Атомных Орбиталей) заменяется на метод локализованных молекулярных орбиталей (LMO), что приводит к линейной зависимости количества вычислений от размера молекулярной системы и дает возможность вычислять молекулярные системы размером до 18000 атомов, что, тем самым, открывает возможность применять метод PM7 к расчету характеристик комплексов белок-лиганд [12]. При этом расчет PM7 для фиксированной геометрии комплекса белок-лиганд занимает всего несколько минут, а для оптимизации лиганда в комплексе при фиксированных атомах белка может потребоваться в зависимости от размеров лиганда от нескольких часов до нескольких суток. Учитывая это, понятно, что докинг, зачастую требующий десятков миллионов вычислений энергии, пока невозможно провести с целевой функцией – энергией, вычисляемой в рамках квантовохимического метода PM7. Однако, учитывая быстрое развитие суперкомпьютерных мощностей, представляется целесообразным оценить эффективность применения для докинга квантовохимического метода PM7. Для этого мы использовали гибридную процедуру – квази-докинг, заключающуюся в следующем.

Квантовохимический квази-докинг

Эта процедура заключается в применении прямого (бессеточного) обобщенного докинга в рамках классического силового поля, сохранения достаточно широкого спектра низкоэнергетических минимумов, включая и глобальный минимум, и последующего пересчета

энергий и положений найденных минимумов с помощью квантовохимического метода РМ7. Предыдущие исследования показали [1], что локальные минимумы комплексов белок-лиганд не слишком сильно отличаются друг от друга по положению в пространстве, т.е. по позе лиганда, для различных целевых функций: будь то энергия, вычисленная в рамках силового поля ММFF94 или с помощью квантовохимического метода РМ7 в вакууме, или еще при дополнительном учете взаимодействия молекул с растворителем - водой. При переходе от одной энергетической функции к другой положения минимумов (после соответствующей локальной оптимизации энергии при варьировании положений атомов лиганда) изменяются незначительно, а вот их энергии могут изменяться сильно, причем ранжирование минимумов по возрастанию энергии может существенно измениться, так что глобальный минимум, вычисленный с одной энергетической функцией, может подняться гораздо выше многих других минимумов при вычислении с другой энергетической функцией. Таким образом, для различных энергетических функций комплекса белок-лиганд ландшафт многомерной энергетической поверхности остается почти неизменным – лишь слегка сдвигаются положения минимумов, а вот их относительная глубина может изменяться существенно. Отсюда следует, что, если мы найдем все или почти все минимумы с одной энергетической функцией, то для другой энергетической функции нам не надо снова проводить трудоемкий докинг по поиску этих минимумов, а достаточно просто пересчитать энергии в этих минимумах с соответствующей локальной оптимизацией. Эту идею мы и использовали в настоящей работе, выполнив процедуру квази-докинга для тестового набора комплексов из работы [1], когда сначала очень значительное количество (8182 штуки) низкоэнергетических минимумов были найдены программой прямого обобщенного докинга с целевой энергетической функцией, вычисляемой в рамках силового поля ММFF94 [4], а затем эти минимумы были пересчитаны с локальной оптимизацией по атомам лиганда с помощью программы МОРАС в рамках квантовохимического метода РМ7 с учетом растворителя в модели COSMO [13, 14], в которой окружающий молекулу растворитель с высокой диэлектрической проницаемостью заменяется непрерывным проводящим континуумом.

Бессеточный обобщенный докинг

До недавнего времени большинство программ докинга использовало сетку заранее рассчитанных потенциалов взаимодействия пробных атомов лиганда с белком-мишенью, в которую входили кулоновские и Ван-дер-ваальсовы взаимодействия, и иногда частично учитывался растворитель (см., например, [15, 16]). При таком подходе, очевидно нельзя учесть подвижность атомов белка, провести локальную оптимизацию по атомам лиганда (и белка), и учесть в полной мере растворитель в одной из континуальных моделей, поскольку учет поляризованных зарядов на поверхности диэлектрического континуума, окружающего молекулу – нелокальный эффект, который невозможно достаточно аккуратно представить в виде локальных потенциалов в узлах сетки. Поэтому в рамках развития методики докинга с целью повышения точности недавно были разработаны бессеточные программы обобщенного докинга [1, 2, 3], в которых сетка потенциалов заранее не вычисляется, энергия лиганда для фиксированной геометрии или при оптимизации вычисляется напрямую в рамках классического силового поля ММFF94, и имеется возможность учесть растворитель в одной из континуальных моделей.

В работах [1, 2] был проведен обобщенный докинг нативных лигандов 16 тестовых комплексов белок-лиганд с помощью новой программы бессеточного докинга FLM [1,2]. В результате была обнаружена тенденция к улучшению точности позиционирования лигандов при переходе от целевой энергетической функции в вакууме к энергетической функции с учетом растворителя. Кроме того, была замечена и другая тенденция – улучшение точности позиционирования лигандов при переходе от классического силового поля ММFF94 к вычислению энергии в рамках квантовохимического метода РМ7 с учетом растворителя. В этих работах представлены результаты детального исследования спектра низкоэнергетических локальных минимумов различных комплексов белок-лиганд, когда для одного лиганда в процессе докинга выполнялось до полумиллиона локальных оптимизаций, и было показано, что наилучшую точность позиционирования имеет целевая функция, в которой отбор

низкоэнергетических минимумов осуществляется при расчете энергии комплекса в рамках MMFF94 с учетом растворителя в континуальной модели PCM (the Polarized Continuum Model) [19, 20]. Для этой целевой энергетической функции для каждого комплекса белок-лиганд были найдены и сохранены 8192 локальных минимума, включая глобальный, и этот набор минимумов был обозначен в работах [1, 2] как {2}MMFF94+PCM. Именно эти минимумы и использовались в настоящем исследовании в качестве исходных положений лиганда при пересчете их энергии с помощью программы MOPAC [10] с учетом растворителя в модели COSMO [13, 14]. При этом из начальной конфигурации каждого минимума, т.е. из положения лиганда, соответствующего данному минимуму, набора {2}MMFF94+PCM проводилась локальная оптимизация энергии в методе PM7 в вакууме при вариации положений всех атомов лиганда в декартовой системе координат, а затем в найденной точке минимума энергия пересчитывалась с учетом растворителя в модели COSMO. Новый набор минимумов, полученный в результате такого пересчета, обозначен здесь как {2}PM7+COSMO.

Выполнимость парадигмы докинга – точность позиционирования

Парадигма докинга, состоит в том, что положение лиганда в белке находится вблизи глобального минимума энергии системы белок-лиганд. Для анализа выполнимости парадигмы докинга введем два типа индексов [1, 2, 3]: индекс IN и индекс INN. Все найденные локальные энергетические минимумы для заданной целевой функции можно расположить в порядке возрастания их энергии (т.е. целевой функции) и проиндексировать целыми числами, присвоив самому низкому по энергии минимуму индекс 1. В этот список могут входить минимумы, соответствующие положениям лиганда, находящимся недалеко от неоптимизированного нативного положения лиганда, т.е. положения лиганда в данном белке в базе данных Protein Data Bank [21]. В качестве меры близости положений возьмем величину RMSD (среднеквадратичное отклонение между соответствующими атомами лиганда) меньшую 2 Å. Назовем индекс такого близкого к нативному минимуму INN (это аббревиатура от Index of Near Native). Если таких близких к нативному минимумов будет несколько, то в качестве INN возьмем из них индекс минимума имеющего среди них наименьшую энергию. Далее, если в ранжированный по энергии список минимумов поместить энергию локально оптимизированного нативного положения, то энергия такого оптимизированного положения также получит некий индекс, который мы и обозначим как IN (Index of Native). Если IN=1 и INN=1, то можно сказать, что парадигма докинга выполняется: самый низкий по энергии найденный минимум, т.е. глобальный минимум (minimum minimorum), находится вблизи закристаллизованного нативного положения лиганда, и это нативное положение, будучи локально оптимизировано, имеет самую низкую среди всех остальных минимумов энергию. Очевидно, что если найденный программой докинга или квази-докинга набор низкоэнергетических минимумов имеет индексы IN=1 и INN=1, то точность позиционирования можно считать превосходной – найдя глобальный минимум, мы можем быть уверены, что нашли либо локально оптимизированное нативное положение лиганда, либо положение лиганда близкое к закристаллизованному положению нативного лиганда.

Результаты

В таблице 1 приведены значения индексов IN и INN для разных наборов минимумов. Набор минимумов {2}MMFF94+PCM был получен программой докинга FLM в силовом поле MMFF94 при учете растворителя в методе PCM [19, 20] – для каждого комплекса были отобраны и ранжированы по энергии 8192 низкоэнергетических локальных минимума; Набор {2}PM7+COSMO (1SCF) – энергии всех 8192 минимумов набора {2}MMFF94+PCM были пересчитаны без оптимизации геометрии (режим 1SCF программы MOPAC) в методе PM7 с учетом растворителя в COSMO и по этой энергии ранжированы; Набор {2}PM7+COSMO(ligand opt) – все 8192 минимума из набора {2}MMFF94+PCM были локально оптимизированы в вакууме с помощью программы MOPAC с использованием метода PM7, затем их энергии были пересчитаны с помощью MOPAC с учетом растворителя в модели COSMO без оптимизации геометрии, и по этим энергиям минимумы были ранжированы (для большинства комплексов

оптимизация энергии в PM7 прошла успешно для ≈ 8000 минимумов, но для комплекса 1c5y оптимизация была успешной только для ≈ 3500 минимумов). Для нативного лиганда локальная оптимизация проводилась из его закристаллизованного положения с использованием метода PM7 в вакууме, и затем его энергия в найденном минимуме пересчитывалась с учетом растворителя в модели COSMO.

Таблица 1. Индексы IN/INN для наборов минимумов (см. текст): {2}MMFF94+PCM, {2}PM7+COSMO (1SCF) {2}PM7+COSMO(ligand opt). Complex ID – идентификационный номер комплекса белок-лиганд в Protein Data Bank [21].

Complex ID	{2}MMFF94+PCM	{2}PM7+COSMO 1SCF	{2}PM7+COSMO ligand opt
4ft0	164/159	2/1	2/1
4ft9	3/1	2/1	1/1
4fsw	134/140	2/1	112/80
4fta	186/187	2/1	2/1
4fv5	6/3	1/1	2/1
4fv6	3/68	1/1	1/1
1dwc	250/35	5/2	9/4
1tom	13/4	2/1	6/1
1c5y	2/1	1/1	19/1
1f5l	10/1	2/2	92/39
1o3p	274/1	54/1	17/7
1sqo	54/1	2/1	5/1
1vj9	11/18	2/14	1/74
1vja	1/2	2/2	1/4
2p94	35/1	1/1	5/1
3cen	35/1	3/1	65/1

Сравнивая значения индексов в различных столбцах таблицы 1, видим, что перерасчет с помощью квантовохимического метода PM7 с учетом растворителя энергий низкоэнергетических минимумов, найденных с помощью силового поля MMFF94 с учетом растворителя, приводит к явно выраженному улучшению величины индексов IN и INN, т.е. к их уменьшению. Например, для комплекса 4fta индексы IN/INN вместо 186/187 становятся равными 2/1, т.е. оба индекса уменьшаются практически до минимальных значений. Для большинства комплексов оба индекса IN и INN уменьшились до 1 или 2 даже без дополнительной оптимизации лиганда в методе PM7. Это означает, что при расчетах энергии системы белок-лиганд в методе PM7 с растворителем в модели COSMO наинизший по энергии минимум находится вблизи закристаллизованного (нативного) положения лиганда, и минимум, полученный при локальной оптимизации энергии системы белок-лиганд по положениям атомов лиганда из его закристаллизованного положения, имеет самую низкую IN=1 (или почти самую низкую, IN=2, 3, 5) энергию, т.е. выполняется парадигма докинга. Некоторое ухудшение ситуации с индексами, т.е. их увеличение, для нескольких комплексов (см., например, комплексы 4fsw и 1f5l) при оптимизации в методе PM7 энергии системы белок-лиганд по положениям атомов лиганда из начальных поз лигандов в минимумах, найденных при докинге в силовом поле MMFF94 с растворителем (сравни индексы для этих комплексов в 3-ей и 4-ой колонках таблицы 1), возможно связана с неоптимальной геометрией белков-мишеней при вычислении энергии комплексов в квантово-химическом методе PM7.

Заключение

В работе с помощью последовательного применения обобщенного докинга с целевой функцией энергии, рассчитанной в классическом силовом поле MMFF94, и последующего пересчета широкого спектра найденных низкоэнергетических минимумов (более 8000 тысяч минимумов) с помощью нового квантовохимического метода PM7 показано существенное

улучшение точности позиционирования лигандов и выполнимости парадигмы докинга. Полученный результат показывает, что в будущем полноценный докинг, когда весь низкоэнергетический спектр минимумов системы белок-лиганд сразу ищется с помощью квантовохимического метода РМ7, должен существенно улучшить точность позиционирования лиганда, а за счет этого и точность расчета энергии связывания белок-лиганд, что позволит существенно повысить эффективность применения молекулярного моделирования для разработки новых лекарств. Для проведенных вычислений потребовалось более 10 миллионов процессорно-часов, и данное исследование стало возможным только благодаря использованию суперкомпьютера МГУ Ломоносов [22].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 15-11-00025.

Литература

1. Igor V. Oferkin, Ekaterina V. Katkova, Alexey V. Sulimov, Danil C. Kutov, Sergey I. Sobolev, Vladimir V. Voevodin, Vladimir B. Sulimov. Evaluation of docking target functions by the comprehensive investigation of protein-ligand energy minima // *Advances in Bioinformatics*, vol. 2015, Article ID 126858, 12 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/126858>.
2. И.В. Оферкин, А.В. Сулимов, Е.В. Каткова, Д.К. Кутов, Ф.В. Григорьев, О.А. Кондакова, В.Б.Сулимов, Суперкомпьютерное исследование низкоэнергетических минимумов энергии системы белок-лиганд, *Биомедицинская химия*, 2015. Т.61. N 6. С.712-716.
3. I.V. Oferkin, D.A. Zheltkov, E.E. Tyrtshnikov, A.V. Sulimov, D.C. Kutov, V.B. Sulimov, Evaluation of the docking algorithm based on Tensor Train global optimization // *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Mathematical Modelling, Programming & Computer Software (Bulletin SUSU MMCS)*, 2015, vol. 8, no. 4, pp. 83-99. DOI: 10.14529/mmp150407
4. T. A. Halgren, "Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94," *Journal of Computational Chemistry*, 1996, vol. 17, no. 5-6, pp. 490–519.
5. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters // *J.Mol. Modeling*. 2013. Vol. 19, № 1. P. 1–32.
6. J. J. P. Stewart, "MOPAC: A Semiempirical Molecular Orbital Program," *J. Comput.-Aided Mol. Des.*1990. 4 (1), 1–103.
7. Āezaĉ J., Fanfrlik J., Salahub D., Hobza P. Semiempirical quantum chemical PM6 method augmented by dispersion and H-bonding correction terms reliably describes various types of noncovalent complexes // *J. Chem. Theory Comput.*2009.Vol. 5, № 7. P. 1749–1760.
8. S. Grimme, "Accurate Description of van der Waals Complexes by Density Functional Theory Including Empirical Corrections," *J. Comput. Chem.* 25 (12), 1463–1473 (2004).
9. P. Jurecka, J. Cerny, P. Hobza, and D. R. Salahub, "Density Functional Theory Augmented with an Empirical Dispersion Term: Interaction Energies and Geometries of 80 Noncovalent Complexes Compared with ab initio Quantum Mechanics Calculations," *J. Comput. Chem.* 2007. 28 (2), 555–569.
10. J. J. P. Stewart, "MOPAC2016," <http://OpenMOPAC.net>.
11. Stewart J.J.P. Application of localized molecular orbitals to the solution of semiempirical self-consistent field equations // *Int. J. Quant. Chem.* 1996. 58, N 2. 133–146.
12. Е.В. Каткова, И.В. Офёркин, В.Б. Сулимов, Применение квантовохимического полуэмпирического метода РМ7 для разработки новых ингибиторов урокиназы // *Вычислительные методы и программирование*. 2014. **15**. С. 258-273.
13. A. Klamt and G. Schuurmann, "COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 1993. V. 2, no. 5, pp. 799–805.
14. О.Ю.Купервассер, С.Н.Жабин, Я.Б.Мартынов, К.М.Федулов, И.В.Офёркин, А.В.Сулимов, В.Б.Сулимов, Континуальная модель растворителя: программа *DISOLV* – алгоритмы, реализация и валидация // *Вычислительные методы и программирование*, 2011, Т.12. 246-261.

15. Романов А.Н., Кондакова О.А., Григорьев Ф.В., Сулимов А.В., Луцкекина С.В., Мартынов Я.Б., Сулимов В.Б. Компьютерная разработка лекарств: программа докинга SOL // Вычислительные методы и программирование, 2008, Т. 9, С.213-233. В бумажном варианте журнала ссылка такая: 2008, Т.9, № 2, С.64-84.
16. Alexey V. Sulimov, Danil C. Kutov, Igor V. Oferkin, Ekaterina V. Katkova, and Vladimir B. Sulimov, Application of the Docking Program SOL for CSAR Benchmark // J. Chem. Inf. Model. 2013. **53**, 1946–1956.
17. Igor V. Oferkin, Ekaterina V. Katkova, Alexey V. Sulimov, Danil C. Kutov, Sergey I. Sobolev, Vladimir V. Voevodin, Vladimir B. Sulimov. Evaluation of docking target functions by the comprehensive investigation of protein-ligand energy minima // Advances in Bioinformatics, vol. 2015, Article ID 126858, 12 pages; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/126858>.
18. И.В. Оферкин, А.В. Сулимов, Е.В. Каткова, Д.К. Кутов, Ф.В. Григорьев, О.А. Кондакова, В.Б.Сулимов, Суперкомпьютерное исследование низкоэнергетических минимумов энергии системы белок-лиганд, Биомедицинская химия, 2015. Т.61. N 6. С. 712-716.
19. Sulimov V.B., Mikhalev A.Yu., Oferkin I.V., Oseledets I.V., Sulimov A.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Tyrtysnikov E.E, Polarized continuum solvent model: considerable acceleration with the multicharge matrix approximation // International Journal of Applied Engineering Research, 2015. V.10. N 24. P.44815-44830.
20. А.Ю.Михалев, И.В.Офёркин, И.В.Оседец, А.В.Сулимов, Е.Е.Тыртышников, В.Б.Сулимов, Применение мультитарядового приближения больших плотных матриц в рамках модели поляризуемого континуума для растворителя // Вычислительные методы и программирование. 2014. **15**. С.9-21.
21. Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/> (accessed July 29, 2016)
22. V. Sadovnichy, A. Tikhonravov, Vl. Voevodin, and V. Opanasenko. “Lomonosov”: Supercomputing at Moscow State University. In Contemporary High Performance Computing: From Petascale toward Exascale (Chapman & Hall/CRC Computational Science), pp.283-307, Boca Raton, USA, CRC Press, 2013.