

УДК 577.1, 577.3, 54.03

Включение важнейших многочастичных взаимодействий в силовое поле АМБЕР и применение обновленного поля к молекулярно-динамическим расчетам

Балабаев Н.К.¹, Гарбузинский С.А.², Галзитская О.В.²,
Глякина А.В.¹, Маткаримов Б.Т.³, Финкельштейн А.В.*²**

¹*Институт математических проблем биологии, Пущино, Московская обл., Россия*

²*Институт белка, Пущино, Московская обл., Россия*

³*National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan*

Аннотация. Выведены формулы для расчета потенциалов и сил в новом силовом поле невалентных взаимодействий, включающем, наряду с традиционными членами, наведенную парциальными зарядами поляризацию всех атомов и трехчастичные дисперсионные взаимодействия «атом – валентная связь». Соответствующие новые члены добавлены к стандартному силовому полю АМБЕР. Проведены молекулярно-динамические расчеты с использованием обновленного силового поля. Показано, что добавленные, физически разумные члены не сильно замедляют молекулярно-динамическое моделирование, несмотря на то, что они учитывают важнейшие трехчастичные взаимодействия.

Ключевые слова: невалентные атом-атомные взаимодействия, трехчастичные взаимодействия, поляризуемость, парциальные заряды, взаимодействие «атом-ковалентная связь».

ВВЕДЕНИЕ

Компьютерное моделирование поведения макромолекул – например, белков – требует очень высокой точности применяемых при этом потенциалов взаимодействий. Так, недавний прогресс в моделировании динамики белков [1] стал возможным только после очередного уточнения потенциалов ковалентных сил [2].

Стандартные потенциалы [3–7] невалентных взаимодействий учитывают только попарные атом-атомные взаимодействия, обычно – в форме типа

$$U_{\text{noncov}}(\{\mathbf{r}\}) = \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \in (i,j)} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] + \frac{1}{2\epsilon} \sum_i \sum_{j \in (i,j)} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}, \quad (1)$$

где $\{\mathbf{r}\}$ – совокупность всех трехмерных координат атомов; сумма по i берется по всем атомам, (i, j) – совокупность атомов j , ковалентно не взаимодействующих с i (т.е. отделенных от i тремя и более валентными связями или принадлежащих другим молекулам [3, 7]); $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i$, где $\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j$ – координаты атомов i, j ; $r_{ij} = |\mathbf{r}_{ij}|$; A_{ij}, B_{ij} – параметры ван-дер-ваальсового взаимодействия; ϵ – диэлектрическая проницаемость

**balabaev@psn.ru

*afinkel@vega.protres.ru

среды; q_i, q_j – парциальные заряды атомов; множители $1/2$ перед суммами компенсируют то, что в них каждая пара атомов (i, j) учитывается дважды – как i, j и как j, i .

Однако недавно было показано, что многочастичные взаимодействия (дисперсионные, для взаимодействия пары валентно-связанных атомов с прочими атомами [8, 9] и электростатические взаимодействия двух заряженных атомов с поляризацией третьего [10, 11]) вовсе не являются несущественными. Поэтому разумно ввести потенциалы таких многочастичных взаимодействий (и соответствующие им силы) в какое-либо из хорошо зарекомендовавших себя «стандартных» силовых полей, разработанных с учетом только попарных атом-атомных потенциалов.

Недавно, в ходе молекулярно-динамического (МД) моделирования с использованием силового поля АМБЕР [7], удалось проследить сворачивание развернутых цепей нескольких маленьких белков, показав, что они достигают (с точностью $1 \div 5 \text{ \AA}$) окрестностей своих нативных структур [1, 12]. Однако погрешность в оценке энергии денатурации тех же белков при этом достигала порой десятков ккал/моль, что показывает необходимость [12] усовершенствования даже такого хорошего силового поля, как АМБЕР.

Поэтому в нашей работе именно АМБЕР [7] выбран в качестве базового, подлежащего усовершенствованию, силового поля.

В АМБЕР'е величины A_{ij}, B_{ij} выражаются через $\varepsilon_i, \varepsilon_j$ – максимальные энергии ван-дер-ваальсового притяжения i к i и j к j , и $r_{0,i} + r_{0,j}$ – сумму ван-дер-ваальсовых радиусов атомов i и j :

$$A_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j} \cdot (r_{0,i} + r_{0,j})^{12}, \quad (2)$$

$$B_{ij} = 2\sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j} \cdot (r_{0,i} + r_{0,j})^6. \quad (3)$$

Величины атомных парциальных зарядов q_i рассчитываются в АМБЕР'е процедурой RESP [11, 13], а диэлектрическая проницаемость среды, ε , в АМБЕР'е полагается равной 1 (как в вакууме).

Наша цель в данной работе – обогатить силовое поле АМБЕР, включив в него важнейшие трехчастичные взаимодействия, и сравнить трудоемкость молекулярно-динамических расчетов в стандартном и «обогащенном» силовом поле.

РАСШИРЕНИЕ СИЛОВОГО ПОЛЯ АМБЕР; РАСЧЕТ ЭНЕРГИЙ И СИЛ

1. Энергия поля, включающего трехчастичные невалентные взаимодействия

К взаимодействиям, описываемым полем АМБЕР, мы добавляем следующие:

1) Взаимодействия зарядов с поляризуемыми ими атомами. Взаимодействия эти вытекают из классической электростатики и (при $\varepsilon = 1$) их энергия имеет вид [10, 11]

$$-\frac{1}{2} \sum_i \alpha_i \mathbf{D}_i^2, \quad (4)$$

где

$$\mathbf{D}_i(\{\mathbf{r}\}) = \sum_{j \in (i,j)} \frac{q_j}{r_{ji}^2} \cdot \mathbf{n}_{ji} - \quad (5)$$

вектор электрической индукции, создаваемой в точке \mathbf{r}_i зарядами q других атомов (отделенных от i тремя и более валентными связями или принадлежащих другим молекулам), $\mathbf{n}_{ji} = (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)/r_{ij}$, а α_i – поляризуемость атома i (величины α берутся из АМБЕР). Формулы (4), (5) соответствуют расширению обобщенной формулы Борна [14] на корпускулярную среду.

Хотя выражение

$$-\frac{1}{2} \sum_i \alpha_i \mathbf{D}_i^2 = -\frac{1}{2} \sum_i \alpha_i \sum_{j \in (i,j)} \frac{q_j}{r_{ji}^2} \cdot \mathbf{n}_{ji} \sum_{k \in (i,k)} \frac{q_k}{r_{ki}^2} \cdot \mathbf{n}_{ki} \quad (6)$$

определяется в основном трехчастичными взаимодействиями, время его вычисления растет пропорционально не третьей, а лишь второй степени числа вовлеченных атомов (как то следует из формул (4), (5)), т.е. оно может быть вычислено достаточно оперативно.

2) Дисперсионные взаимодействия валентно-связанных атомных пар с прочими атомами. Энергия этих трехчастичных взаимодействий имеет вид [8, 9, 15]

$$+\frac{1}{2} \sum_i \sum_{k \in (i,k)} \sum_{\substack{p \in [k,p], \\ p \in (i,p)}} \frac{X_{ikp}}{r_{kp}^3 r_{i,kp}^6} \cdot (1 - 3 \cos^2 \varphi_{i,kp}) \quad (7)$$

Здесь $[k, p]$ означает пару валентно-связанных атомов; ρ_{kp} – длина валентной связи $[k, p]$; $r_{i,kp} = |(\mathbf{r}_k + \mathbf{r}_p)/2 - \mathbf{r}_i|$ – расстояние от центра валентной связи $[k, p]$ до атома i ; $\cos \varphi_{i,kp} = \frac{((\mathbf{r}_k + \mathbf{r}_p)/2 - \mathbf{r}_i) \cdot (\mathbf{r}_p - \mathbf{r}_k)}{|(\mathbf{r}_k + \mathbf{r}_p)/2 - \mathbf{r}_i| \cdot |\mathbf{r}_p - \mathbf{r}_k|}$ (см. рис. 1); X_{ikp} – энергетический параметр трехчастичного взаимодействия атомов i, k, p .

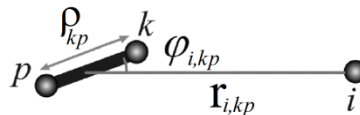


Рис. 1. Дисперсионное взаимодействие атома i с парой валентно-связанных атомов $k-p$.

Число таких трехчастичных взаимодействий тоже растет лишь квадратично с ростом числа атомов, т.к. число валентных связей пропорционально числу атомов.

Согласно теории [10], рассматривающей дисперсионные взаимодействия как взаимодействия квантовых осцилляторов,

$$X_{ikp} = \frac{3\hbar(\omega_i + \omega_k + \omega_p)}{2} \cdot \gamma_{ik} \gamma_{kp} \gamma_{pi}, \quad (8)$$

где $\gamma_{ik} = \frac{\sqrt{\omega_i \omega_k \alpha_i \alpha_k}}{\omega_i + \omega_k}$, $\omega_i, \omega_k, \omega_p$ – частоты колебаний квантовых осцилляторов, моделирующих соответствующие атомы, $\alpha_i, \alpha_k, \alpha_p$ – их поляризуемости, а \hbar – постоянная Планка.

Величина B_{ik} , в той же модели квантовых осцилляторов, есть $\frac{3}{2} \hbar \frac{\omega_i \omega_k \alpha_i \alpha_k}{\omega_i + \omega_k}$. Хотя в стандартном АМБЕР'е частот ω нет, X_{ikp} приближенно выражается через величины B и α , используя примерные равенства $(\omega_i + \omega_k)/2 \approx \sqrt{\omega_i \omega_k}$, $(\omega_i + \omega_k + \omega_p)/3 \approx \sqrt[3]{\omega_i \omega_k \omega_p}$:

$$X_{ikp} \approx \frac{3}{4} \cdot \sqrt[3]{B_{ik} B_{kp} B_{pi} \alpha_i \alpha_k \alpha_p}. \quad (9)$$

При молекулярно-динамических расчетах больших систем (белков с окружающим их растворителем и т.д.) практически всегда используются гладкие «обрезающие функции», позволяющие гладко «занулить» на больших расстояниях как энергии атом-атомных взаимодействий, так и соответствующие им силы, и таким образом избавиться от множества несущественных вычислений. Сам по себе АМБЕР не содержит таких

«обрезающих функций»; они вводятся каждым исследователем самостоятельно.

В используемой нами программе PUMA [16] применяются следующие обрезающие функции:

$$f_B(r) = f_A(r) = \begin{cases} 1, & r \leq R_{on} \\ \frac{(R_{off}^2 - r^2)^2 (R_{off}^2 - 3R_{on}^2 + 2r^2)}{(R_{off}^2 - R_{on}^2)^3}, & R_{on} < r < R_{off} \\ 0, & r \geq R_{off} \end{cases}, \quad (10)$$

$$f_{qq}(r) = \begin{cases} \left(1 - \frac{r}{R_q}\right)^2, & r < R_q \\ 0, & r \geq R_q \end{cases}$$

$f_B(r)$, $f_A(r)$ с $R_{on} = 9.0 \text{ \AA}$, $R_{off} = 10.5 \text{ \AA}$ применяются в ван-дер-ваальсовом притяжении и отталкивании, $f_{qq}(r)$ с $R_q = 10.5 \text{ \AA}$ – в электростатическом взаимодействии.

Те же обрезающие функции применяются и в данной работе.

В результате, энергия невалентных (всех двух- и трехчастичных) взаимодействий приобретает вид

$$U_{\text{noncov}}(\{\mathbf{r}\}) = \frac{\beta}{2} \sum_i \sum_{j \in (i,j)} \left[A_{ij} \frac{f_A(r_{ij})}{r_{ij}^{12}} - B_{ij} \frac{f_B(r_{ij})}{r_{ij}^6} \right] + \frac{1}{2\varepsilon} \sum_i \sum_{j \in (i,j)} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} f_{qq}(r_{ij}) - \frac{\gamma}{2} \sum_i \alpha_i \mathbf{D}_i^2 + \frac{\tilde{V}}{2} \sum_i \sum_{k \in (i,k)} \sum_{\substack{p \in [k,p], \\ p \in (i,p)}} \frac{X_{ikp}}{r_{kp}^3} \cdot \frac{f_X(r_{i,kp})}{r_{i,kp}^6} \cdot (1 - 3 \cos^2 \varphi_{i,kp}), \quad (11)$$

где

$$\mathbf{D}_i(\{\mathbf{r}\}) = \sum_{j \in (i,j)} q_j \frac{f_D(r)}{r_{ji}^2} \cdot \mathbf{n}_{ji}; \quad (12)$$

при этом $f_X(r) \equiv f_B(r) \equiv f_A(r)$, $f_D(r) \equiv f_{qq}(r)$ а множители $\frac{\beta}{2}$, $\frac{1}{2\varepsilon}$, $\frac{\gamma}{2}$, $\frac{\tilde{V}}{2}$ играют роль «подгоночных» коэффициентов, применяемых для того, чтобы наилучшим образом согласовать «новые» трехчастичные потенциалы со «старыми» двухчастичными, и при этом наилучшим образом согласовать их с имеющимися экспериментальными данными по невалентным взаимодействиям (например, в кристаллах). Подгонке этих коэффициентов посвящена отдельная наша работа [17].

2. Силы двух- и трехчастичных невалентных взаимодействий

Сила \mathbf{F}_i всех невалентных взаимодействий, действующая на каждый из атомов i , находится довольно утомительным дифференцированием:

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_i(\{\mathbf{r}\}) &= -dU_{\text{noncov}}(\{\mathbf{r}\})/d\mathbf{r}_i = \\ &= \beta \sum_{j \in (i,j)} \left[A_{ij} \frac{d}{dr_{ij}} \left(\frac{f_A(r_{ij})}{r_{ij}^{12}} \right) - B_{ij} \frac{d}{dr_{ij}} \left(\frac{f_B(r_{ij})}{r_{ij}^6} \right) \right] \cdot \mathbf{n}_{ij} + \frac{1}{\varepsilon} \sum_{j \in (i,j)} \left[q_i q_j \frac{d}{dr_{ij}} \left(\frac{f_{qq}(r_{ij})}{r_{ij}} \right) \right] \cdot \mathbf{n}_{ij} \\ &\quad + \gamma \sum_{j \in (i,j)} \left\{ [(\alpha_i q_j \mathbf{D}_i - \alpha_j q_i \mathbf{D}_j) \cdot \mathbf{n}_{ij}] \cdot \left[\frac{d}{dr_{ij}} \left(\frac{f_D(r_{ij})}{r_{ij}^2} \right) - \frac{f_D(r_{ij})}{r_{ij}^3} \right] \right\} \cdot \mathbf{n}_{ij} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & + \left(\frac{f_D(r_{ij})}{r_{ij}^3} \right) \cdot (\alpha_i q_j \mathbf{D}_i - \alpha_j q_i \mathbf{D}_j) \Big\} \\
 + \tilde{V} \sum_{k \in (i,k)} \Big\{ & \sum_{\substack{p \in [i,p], \\ p \in (k,p)}} \frac{3X_{ikp}}{r_{k,ip}^6 r_{ip}^3} \left[\left(\frac{1 - 4 \cos^2 \varphi_{k,ip}}{2r_{k,ip}} - \frac{\cos \varphi_{k,ip}}{r_{ip}} \right) \frac{f_X(r_{k,ip})}{r_{k,ip}} - \frac{1 - 3 \cos^2 \varphi_{k,ip}}{12r_{k,ip}} \frac{df_X(r_{k,ip})}{dr_{k,ip}} \right) \cdot \mathbf{r}_{k,ip} \\
 & + \left(\frac{5 \cos^2 \varphi_{k,ip} - 1}{r_{ip}} + \frac{\cos \varphi_{k,ip}}{r_{k,ip}} \right) \cdot \frac{f_X(r_{k,ip})}{2r_{ip}} \cdot \mathbf{r}_{ip} \Big] \\
 + \sum_{\substack{p \in [k,p], \\ p \in (i,p)}} \frac{3X_{ikp}}{r_{i,kp}^6 r_{kp}^3} \Big[& \left(\frac{4 \cos^2 \varphi_{i,kp} - 1}{r_{i,kp}^2} \cdot f_X(r_{i,kp}) + \frac{1 - 3 \cos^2 \varphi_{i,kp}}{6r_{i,kp}} \frac{df_X(r_{i,kp})}{dr_{i,kp}} \right) \cdot \mathbf{r}_{i,kp} \\
 & - \frac{\cos \varphi_{i,kp}}{r_{i,kp} r_{kp}} \cdot f_X(r_{i,kp}) \cdot \mathbf{r}_{kp} \Big] \Big\}. \tag{13}
 \end{aligned}$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Включение многочастичных взаимодействий для расчета структуры кристаллического бензола, 2,3-ксиленола и пиррола

В качестве тестовых систем для исследования влияния поляризации, наведенной парциальными зарядами всех атомов, и трехчастичных дисперсионных взаимодействий «атом – валентная связь», добавленных к стандартному силовому полю АМБЕР, нами были взяты кристаллы бензола, 2,3-ксиленола и пиррола. Их кристаллографические структуры скачаны из Кембриджской базы данных молекулярных структур [18]. Все эти вещества при низких температурах образуют орторомбические кристаллы и их кристаллографические ячейки содержат по 4 молекулы (рис. 2). Данные по кристаллу бензола получены при 218.15 К [19], по кристаллу 2,3-ксиленола при 123.15 К [20], по кристаллу пиррола при 103 К [21].

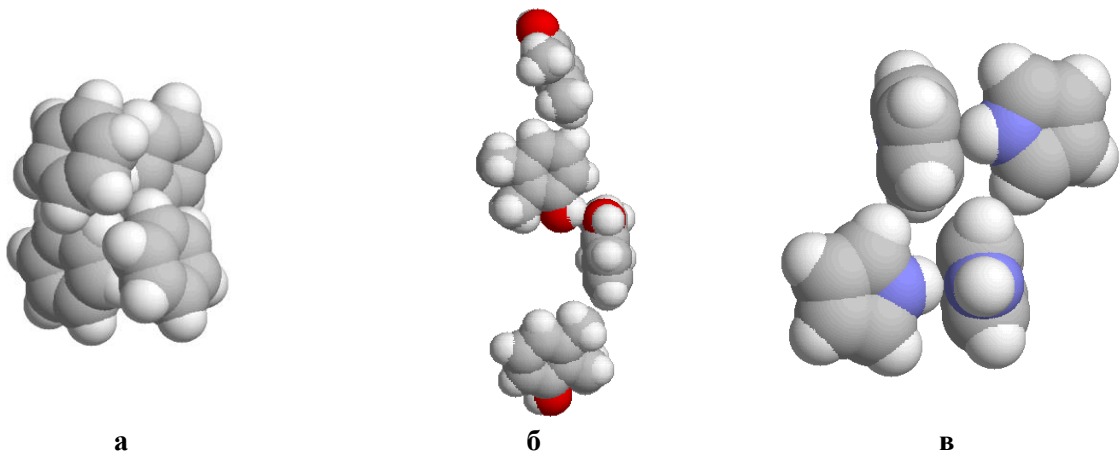


Рис. 2. Кристаллографическая ячейка кристалла бензола (а), 2,3-ксиленола (б) и пиррола (в).

Молекулярно-динамические расчеты проводились с использованием модифицированной программы PUMA [16], позволяющей включать различные комбинации дополнительных невалентных взаимодействий, в NPT ансамбле (т.е. при

постоянном числе молекул, давлении и температуре [22]), с расчетной ячейкой в форме прямоугольного параллелепипеда и периодическими граничными условиями.

Основная цель нашей работы – выяснить, насколько замедляются молекулярно-динамические расчеты при включении в них новых (описывающих важнейшие трехчастичные взаимодействия) членов.

Расчетная ячейка для бензола содержала 48 кристаллографических ячеек, или 192 молекулы бензола, и первоначально имела размеры $29.76 \times 28.65 \times 27.68$ Å. Расчеты проводились при $N = 2304$ (число атомов в расчетной ячейке), давлении $P = 1$ атм. и температуре $T = 218$ К.

Для 2,3-ксиленола расчетная ячейка содержала 50 кристаллографических ячеек или 200 молекул, ее первоначальные размеры $24.05 \times 28.60 \times 47.06$ Å; $N = 3800$, $P = 1$ атм., $T = 123$ К.

Для пиррола расчетная ячейка содержала 72 кристаллографических ячейки или 288 молекул, ее первоначальные размеры $29.152 \times 30.861 \times 30.426$ Å; $N = 2880$, $P = 1$ атм., $T = 103$ К.

Нами были проведены расчеты с использованием различных вариантов силового поля:

- а) стандартный АМБЕР;
- б) стандартный АМБЕР + взаимодействие зарядов с поляризуемыми атомами;
- в) стандартный АМБЕР + взаимодействия «атом – валентная связь»;
- г) стандартный АМБЕР + взаимодействие зарядов с поляризуемыми атомами + взаимодействия «атом – валентная связь».

Для «подгоночных» коэффициентов, входящих в формулу (11) для энергий и формулу (13) для сил, были использованы оптимизированные значения, полученные в нашей отдельной работе [17] (см. табл. 1).

Таблица 1. Значения подгоночных коэффициентов для различных вариантов силового поля

вариант	β	$1/\epsilon$	γ	\tilde{V}
а	1	1	0	0
б	1.04	0.94	2.89	0
в	0.92	0.99	0	-1.05
г	0.92	0.90	2.90	-1.05

Пример релаксации плотности кристаллического бензола при температуре $T = 218$ К для всех вариантов силового поля приведен на рис. 3. Экспериментальное значение плотности при этой температуре $\rho = 1.0597$ г/см³ показано на графике пунктирной линией. Эта плотность являлась той, с которой начиналась релаксация образцов. Из рисунка хорошо видно, что наилучшее приближение к экспериментальной плотности при 218 К дает образец с вариантом «г» силового поля, то есть при дополнительном включении основных трехчастичных невалентных взаимодействий. Анализ изменения характеристик молекулярных систем при включении трехчастичных взаимодействий не является предметом настоящей статьи и будет проведен отдельно.

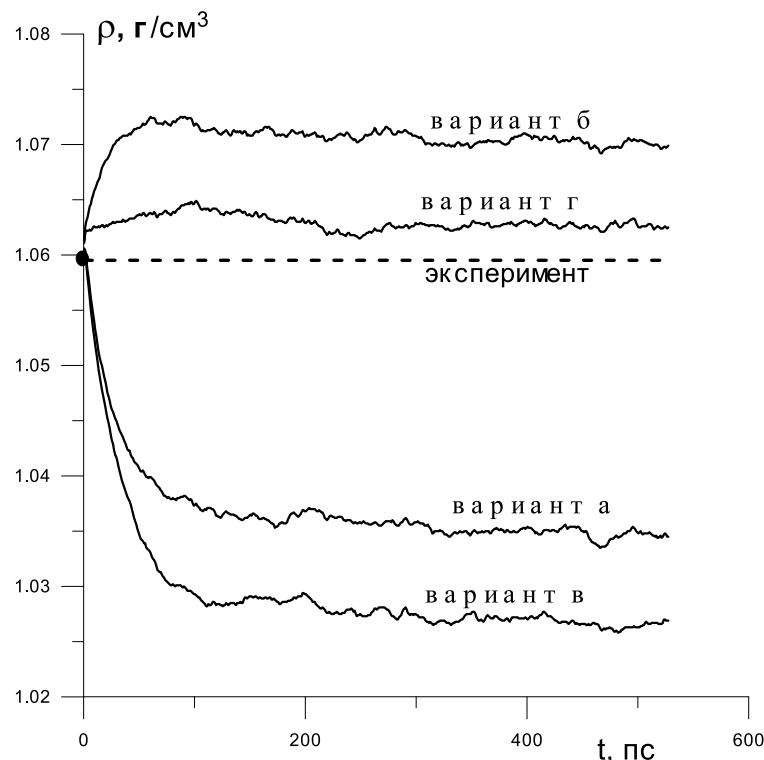


Рис. 3. Установление плотности кристаллического бензола при температуре 218 К для различных вариантов силового поля.

2. Оценка трудоемкости вычислений

Для каждой из модельных систем были проведены расчеты для вариантов а÷г силового поля. Сводка времен молекулярно-динамических вычислений для всех наборов подгоночных коэффициентов приведена в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение времени численного интегрирования уравнений движения в различных силовых полях

вариант силового поля	время на шаг (пс) и трудоемкость по отношению к варианту а – «стандартный АМБЕР» (в скобках)		
	бензол (2304 атомов)*	2,3-ксиленол (3800 атомов)*	пиррол (2880 атомов)*
а	0.154 (1.00)	0.278 (1.00)	0.200 (1.00)
б	0.315 (2.05)	0.588 (2.12)	0.406 (2.03)
в	0.159 (1.03)	0.292 (1.05)	0.201 (1.01)
г	0.325 (2.11)	0.585 (2.10)	0.407 (2.04)

*указано число атомов в расчетной ячейке

Как видно из таблицы, введение дополнительных поляризационных сил во всех случаях удваивает трудоемкость вычислений. В то же время, в данных примерах, введение дополнительных ориентационных сил практически не повлияло на время вычислений. Заметим, что это не всегда так. При моделировании полипептидных систем (результаты в данной краткой статье не приводятся) мы наблюдали, что введение ориентационных сил увеличивает трудоемкость вычислений в такой же мере, как и поляризационные силы. При этом по сравнению со стандартным АМБЕРом, трудоемкость вычислений при включении всех дополнительных сил утраивалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе испытано новое силовое поле невалентных взаимодействий, включающее, наряду с традиционными членами, наведенную зарядами поляризацию всех атомов и трехчастичные дисперсионные взаимодействия «атом – валентная связь». Проведены молекулярно-динамические расчеты с использованием нового силового поля, в котором новые (трехчастичные) члены добавлены к стандартному силовому полю АМБЕР. Показано, что добавление этих членов не сильно замедляют молекулярно-динамическое моделирование, несмотря на то, что они учитывают важнейшие трехчастичные взаимодействия.

Мы благодарны М.Ю. Лобанову за помощь в работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта 2835/ГФЗ Министерства образования и науки Республики Казахстан, грантов № 13-04-00253-А и № 14-04-01554-А РФФИ, и грантов № 01201358029 и №01201353567 программы «Молекулярная и клеточная биология» Российской академии наук. Расчеты проведены на кластере ИМПБ РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shaw D.E., Maragakis P., Lindorff-Larsen K., Piana S., Dror R.O., Eastwood M.P., Bank J.A., Jumper J.M., Salmon J.K., Shah Y., Wriggers W. Atom-level characterization of structural dynamics of proteins. *Science*. 2010. V. 330. P. 341–346.
2. Lindorff-Larsen K., Piana S., Palmo K., Maragakis P., Klepeis J.L., Dror R.O., Shaw D.E. Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field. *Proteins*. 2010. V. 78. P. 1950–1958.
3. Levitt M., Hirshberg M., Sharon R., Daggett V. Potential energy function and parameters for simulations of the molecular dynamics of proteins and nucleic acids in solution. *Comput. Phys. Commun.* 1995. V. 91. P. 215–231.
4. MacKerell A.D., Jr., Bashford D., Bellott M., Dunbrack R.L., Jr., Evanseck J.D., Field M.J., Fischer S., Gao J., Guo H., Ha S., Joseph-McCarthy D., Kuchnir L., Kuczera K., Lau F.T.K., Mattos C., Michnick S., Ngo T., Nguyen D.T., Prodhom B., Reiher W.E., III, Roux B., Schlenkrich M., Smith J.C., Stote R., Straub J., Watanabe M., Wiorkiewicz-Kuczera J., Yin D., Karplus M. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *J. Phys. Chem. B*. 1998. V. 102. P. 3586–3616.
5. Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *J. Am. Chem. Soc.* 1996. V. 118. P. 11225–11236.
6. Halgren T.A. Merck Molecular Force Field. I. Basis, form, parameterization and performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.* 1995. V. 17. P. 490–519.
7. Wang J., Wolf R.M., Caldwell J.W., Kollman P.A., Case D.A. Development and testing of a general Amber force fields. *J. Comput. Chem.* 2004. V. 25. P. 1157–1174.
8. Finkelstein A.V. Average and extreme multi-atom Van der Waals interactions: Strong coupling of multi-atom Van der Waals interactions with covalent bonding. *Chem. Central J.* 2007. V. 1. P. 21.
9. Finkelstein A.V., Lobanov M.Y., Dovidchenko N.V., Bogatyreva N.S. Many-atom Van Der Waals interactions lead to direction-sensitive interactions of covalent bonds. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2008. V. 6. P. 693–707.
10. Переяславец Л.Б., Финкельштейн А.В. Силовое поле FFSol для расчета взаимодействий молекул в водном окружении. *Мол. биол.* 2010. Т. 44. С. 340–354.
11. Pereyaslavets L.B., Finkelstein A.V. Development and testing of PFFsol_1, a new polarizable atomic force field for calculation of molecular interactions in implicit water environment. *J. Phys. Chem. B*. 2012. Т. 116. С. 4646–4654.

12. Piana S., Klepeis J.L., Shaw D.E. Assessing the accuracy of physical models used in protein-folding simulations: quantitative evidence from long molecular dynamics simulations. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2014. Т. 24. С. 98–105.
13. Wang J., Cieplak P., Kollman P.A. How well does a restrained electrostatic potential (RESP) model perform in calculating conformational energies of organic and biological molecules? *J. Comput. Chem.* 2000. Т. 21. С. 1049–1074.
14. Still W.C., Tempczyk A., Hawley R.C., Hendrickson T. Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* 1990. V. 112. P. 6127–6129.
15. Axilrod B.M., Teller E. Interaction of the van der Waals' type between three atoms. *J. Chem. Phys.* 1943. V. 11. P. 299–300.
16. Glyakina A.V., Balabaev N.K., Galzitskaya O.V. Two-, three-, and four-state events occur in the mechanical unfolding of small protein L using molecular dynamics simulation. *Protein Pept. Lett.* 2010. V. 17. P. 92–103.
17. Гарбузинский С.А., Маткаримов Б.Т., Финкельштейн А.В. Включение важнейших многочастичных взаимодействий в силовое поле АМБЕР и оптимизация энергетических параметров обновленного поля. *Математическая биология и биоинформатика*. Отправлена в редакцию.
18. Allen F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr. B.* 2002. V. 58. P. 380–388.
19. Bacon G.E., Curry N.A., Wilson S.A. Crystallographic study of solid benzene by neutron diffraction. *Proc. R. Soc. London.* 1964. V. A279. P. 98–110.
20. Neuman A., Gillier-Pandraud H. Structures cristallines des diméthyl-2,3 et 2,5-phénols à -150°C. *Acta Crystallogr. B.* 1973. V. 29. P. 1017–1023.
21. Goddard R., Heinemann O., Krüger C. Pyrrole and a co-crystal of 1H- and 2H-1,2,3-triazole. *Acta Crystallogr. C.* 1997. V. 53. P. 1846–1850.
22. Allen M.P., Tildesley D.J. *Computer Simulation of Liquids*. Oxford: Clarendon, 1987.

Материал поступил в редакцию 26.10.2015, опубликован 05.11.2015.