

WIESŁAW NOWAK

*Zespół Teoretycznej Biofizyki Molekularnej
Instytut Fizyki
Uniwersytet M. Kopernika w Toruniu
Grudziądzka 5/7, 87-100 Toruń
E-mail: wiesiek@fizyka.umk.pl*

SYMULACJE DYNAMIKI MOLEKULARNEJ BIOMOLEKUŁ NA PROGU XXI WIEKU

WSTĘP

Biocząsteczki, chyba najciekawszy dla nas składnik kosmosu, są w nieustannym ruchu. Biosfera wypełniona jest w znacznej części wodą. Temperatury i ciśnienie panujące na Ziemi, właściwe dla procesów życiowych, sprawiają, że woda jest w fazie ciekłej. Oznacza to, że molekuły życia, otoczone zwykle roztworami wodnymi, mogą, bez większych ograniczeń zewnętrznych, dość swobodnie zmieniać swoje konformacje przestrzenne. Ruch decyduje o przetrwaniu organizmów. Ruch ma też zasadnicze znaczenie dla procesów życiowych na poziomie molekularnym. Badania ruchów biocząsteczek dostarczają informacji kluczowych do zrozumienia związków pomiędzy strukturami tych molekuł, a ich funkcjami. Bateria sposobów eksperymentalnego badania dynamiki jest potężna i obejmuje m.in. takie metody jak: jądrowy rezonans magnetyczny, zależne od czasu spektroskopie, mikroskopie wszelkich odmian i typów, badanie rozpraszania światła, a nawet (wynalezioną w ostatnich latach) dynamiczną rentgenografię. Doświadczalne śledzenie ruchu biomolekuł jest na ogół trudne, czasochłonne, wymaga też kosztownej aparatury. Nic dziwnego, że zainteresowanie wielu grup badawczych wzbudza, rozwijające się w niezwykłym tempie, komputerowe metody symulacji ruchów biocząsteczek.

Fizyka już w latach 20. XX w. odpowiadała na pytanie, co należy zrobić, aby zamiast męczyć się z trudnym pomiarem, obliczyć z odpowiednich wzorów ruch atomów (a co za tym idzie ruch biomolekuły): należy

rozwiązać zależne od czasu równanie Schrödingera. Niestety, realizacja tej prostej recepty jest nadal praktycznie niemożliwa w odniesieniu do typowych białek czy nawet małych fragmentów kwasów nukleinowych, ponieważ liczba kwantowych stopni swobody, jakie trzeba śledzić przekracza możliwości obliczeniowe największych superkomputerów, a czas obliczeń wzrasta z liczbą atomów N jak N^8 . Oznacza to, że np. wykonanie obliczeń dla cząsteczki złożonej z 200 atomów wymaga czasu 256 razy dłuższego niż czas potrzebny dla obliczeń ruchu molekuły zbudowanej ze 100 atomów! Jeżeli zrezygnujemy z opisu kwantowego i potraktujemy w przybliżeniu atomy jak pojedyncze obiekty obdarzone pewnymi masami, oddziałujące klasycznymi potencjałami, np. typu kulombowskiego, z innymi atomami, to opis dynamiki znacznie się uprości. Można badać ruch takich modeli białek stosując proste zasady dynamiki klasycznej zamiast kosztownego opisu kwantowego.

Początki takiego podejścia do dynamiki chemicznej zapoczątkowały prace Aldera i Wainwrighta oraz Stillingera i Rahmana z lat 50. Pierwsze propozycje pól siłowych – czyli zestawu wzorów opisujących w sparametryzowany sposób oddziaływania międzyatomowe zaproponowali A. WARSHEL i M. Levitt w 1967 r. Pierwsze badania dynamiki białek przy pomocy komputerów przeprowadzono na *workshopie* CECAM we Francji w 1976 r. (BERENDSEN 1976, VAN GUNSTEREN i współaut. 2006). Od tego czasu pojawiają się coraz

mocniejsze komputery, powstają nowe pola siłowe, oprogramowanie, i lawinowo rośnie liczba publikacji naukowych, w których wykorzystuje się komputerowe symulacje dynamiki molekuł. Nie można tego fenomenu opisać w krótkim artykule. Zatem rozpoczynamy od zwięzłego opisu metod i podania odnośników do kilku niedawno opublikowa-

nych obszerniejszych przeglądów rozwoju tej dziedziny. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie głównych współczesnych trendów rozwojowych modelowania dynamiki biomolekuł oraz podanie kilku przykładów spektakularnych zastosowań tej niewątpliwie ważnej i pożytecznej metody badawczej.

NA CZYM POLEGA METODA DYNAMIKI MOLEKULARNEJ?

Wiedzę na temat ruchu biomolekuł opiera się na statystycznej analizie zespołu trajektorii opisujących ruch poszczególnych atomów tj. zmiany położenia $\mathbf{r}(t)$ i prędkości $\mathbf{v}(t)$. Zakładamy, że przyspieszenia jakich doświadczają atomy o masach m pod wpływem sił $\mathbf{F}$ można obliczyć w oparciu o II zasadę dynamiki Newtona

$$\mathbf{a} = \mathbf{F}/m.$$

Czas w metodach komputerowego badania dynamiki molekularnej (MD) nie jest ciągły – podlega dyskretyzacji, czyli podziałowi na małe odcinki – kroki czasowe. Różniczkowe równania ruchu Newtona całkuje się stosując rozmaite, możliwie stabilne i proste metody numeryczne, np. algorytm Verleta:

$$\mathbf{r}(t + \delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t)\delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}(t)\delta t^2$$

$$\mathbf{v}(t + \delta t) = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2}[\mathbf{a}(t) + \mathbf{a}(t + \delta t)]\delta t$$

gdzie $\mathbf{r}(t)$ oznacza położenie atomu, $\mathbf{v}(t)$ jego prędkość, δt – krok czasowy, zaś $\mathbf{a}$ – przyspieszenie. Krok czasowy δt w symulacjach musi być wyraźnie mniejszy niż okres najszybszych drgań w biocząsteczce. Ponieważ okres szybkich drgań, np. C-H, jest rzędu kilku femtosekund (10^{-15} s), typowy krok czasowy to 1 fs. Oczywiście symulacje 1 s trajektorii biocząsteczki wymagają wykonania aż 10^{15} kroków całkowania równań Newtona. Widzimy zatem, że do symulacji dynamiki typowych biocząsteczek złożonych z tysięcy atomów potrzebne są bardzo duże moce obliczeniowe (głównie CPU). Właściwości danej biocząsteczki bada się analizując trajektorie, tj. zależności $\mathbf{r}(t)$ i $\mathbf{v}(t)$ dla każdego atomu, w oparciu o wyniki symulacji szacuje się też błędy wyznaczanych wielkości. Siły działające na atomy obliczone są jako gradienty (pochod-

ne) założonego potencjału V . W dziedzinie modelowania dynamiki opracowano dziesiątki takich potencjałów. Chodzi o to, by były one jak najbardziej realistyczne i dobrze opisywały biocząsteczki w sytuacjach interesujących badacza. W dziedzinie modelowania biocząsteczek podstawowym pojęciem jest pole siłowe. Jest to zespół wzorów analitycznych na potencjał V , wraz ze starannie dobranymi w oparciu o obliczenia kwantowe, dane doświadczalne lub przesłanki teoretyczne parametrami (ADCOCK i MCCAMMON 2006). Przykładowa postać funkcyjna popularnego pola siłowego CHARMM wygląda następująco:

$$\begin{aligned} V = & \sum_b K_b (b - b_0)^2 + \sum_{\Theta} K_{\Theta} (\Theta - \Theta_0)^2 + \sum_{\chi} K_{\chi} (1 + \cos(n\chi - \delta)) \\ & + \sum_{imp} K_{imp} (\varphi - \varphi_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{R \min_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{R \min_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \\ & + \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{q_i q_j}{\varepsilon_{ij}} \end{aligned}$$

W wyrażeniu tym pierwsze cztery wyrazy opisują wkład do potencjału V biomolekuły związany z aktualnymi długościami wiązań chemicznych (b) czy kątami pomiędzy wiązaniami (Θ , χ , φ , imp), zaś ostatnie dwa opisują odpowiednio zależne od odległości r oddziaływania Van der Waalsa i oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy wszystkimi parami atomów i, j . Pozostałe wielkości występujące w tym wzorze grają rolę tzw. parametrów pola siłowego. Parametry pól siłowych dobierane są pod kątem wykonywania jak najbardziej realistycznych obliczeń dla różnych klas cząsteczek czy różnych wielkości fizycznych. Nie można wskazać uniwersalnego, „najbardziej rekomendowanego” pola siłowego (SHLOWALTER i BRÜSCHWEILER 2007). Do najczęściej stosowanych obecnie pól siłowych należą pola: AMBER (HORNAK i współaut. 2006), CHARMM (MILLER i współaut. 2008), GROMOS (VAN GUNSTEREN i współaut.

2006) czy OPLS. Duże firmy farmaceutyczne (np. Merck) opracowują swoje własne pola siłowe. Oczekuje się, że znaczną poprawę wyników da powszechne stosowanie pól siłowych uwzględniających polaryzowalność atomów (WARSHEL i współaut. 2007). Warto zauważyć, że dane pole siłowe zwykle opisuje dobrze określoną klasę biocząsteczek, np. w obliczeniach dynamiki kwasów nukleinowych stosowane jest obecnie przeważnie pole AMBER (HORNAK i współaut. 2006, OROZCO i współaut. 2008.). Dostępnych jest

co najmniej kilkanaście akademickich i komercyjnych programów komputerowych do symulacji dynamiki biocząsteczek: NAMD (PHILLIPS i współaut. 2005), AMBER, GROMACS, CHARMM, DL_POLY, THINKER, MOIL, YASSARA, DISCOVERY STUDIO (firmy Accelrys Inc.) i in. Informacje jak je uzyskać do celów akademickich można łatwo znaleźć w Internecie (zob. np. http://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_dynamics). Podstawy teoretyczne modelowania dynamiki biocząsteczek opisane są np. monografii (LEACH 2001).

PRACE PRZEGLĄDOWE

Jak wspomniano, obliczenia MD są bardzo popularne: w samych czasopismach wydawanych przez *American Chemical Society* znajdziemy (do III 2009) 1580 publikacji na temat symulacji dynamiki biomolekuł, z czego aż 166 publikacji ukazało się w ostatnim roku. Opublikowano też szereg ważnych prac przeglądowych; odsyłamy tam czytelników zainteresowanych szczegółowym opisem tej dziedziny nauki. W ostatnim czasie ukazała się obszerna praca (VAN DER KAMP i współaut. 2008). Autorzy, co prawda, metody symulacji opisują dość pobieżnie, za to dają szereg bardzo ciekawych przykładów zastosowań tych technik w chemii i biologii. Cztery główne problemy limitujące zastosowania modelowania w biologii formułują (VAN GUNSTEREN i współaut. 2006): problem pola siłowego, problem odpowiedniego próbkowania przestrzeni konformacyjnej, problem konstrukcji właściwego zespołu statystycznego do obliczeń termodynamicznych, problem weryfikacji doświadczalnych otrzymanych wyników. Praca VAN GUNSTERENA zawiera wiele ważnych informacji praktycznych, zwłaszcza na tematy obliczania zmian entropii oraz nader interesujące ekstrapolacje możliwości metod modelowania komputerowego biocząsteczek. W bardzo informatywnym przeglądzie (ADCOCK i MCCAMMON 2006) autorzy szczegółowo opisują metody symulacji zarówno klasyczne, jak i mniej standardowe, takie jak dynamika Langevina, dynamika Brownowska, obliczanie potencjału elektrostatycznego metodą Poissona-Boltzman i wiele innych. W pracy tej znaleźć można też podstawowe informacje nt. dokowania leków do dynamicznych struktur białek.

Katalizę enzymatyczną można także badać metodami komputerowymi. Postępy dokonywane na progu XXI w. opisuje pionier tej dziedziny ARIEL WARSHEL (WARSHEL 2003). Z kolei OROZCO i współaut. (2008) opisują metody modelowania kwasów nukleinowych. Wydaje się to trudniejszym zadaniem niż klasyczne modelowanie białek, chociażby ze względu na duży ładunek ujemny szkieletu fosforanowo-cukrowego. W pracy DAL PERARO i współaut. (2007) przedstawiono przegląd współczesnych możliwości modelowania reakcji enzymatycznych metodami będącymi połączeniem podejścia klasycznego i mechaniki kwantowej. W ostatnich latach największą popularnością cieszy się metoda Car-Parinello, zaadaptowana z fizyki ciała stałego. Ze względu na wymagane moce obliczeniowe jest ona bardzo kosztowna, czasy symulacji dużych układów są wciąż tylko rzędu dziesiątek pikosekund, ale ponieważ ta metoda *ab initio* MD, w odróżnieniu od dynamiki klasycznej, umożliwia opis tworzenia i zrywania wiązań chemicznych – jest chętnie stosowana do wielu problemów biologicznych.

Modelowanie komputerowe coraz śmielej wkracza do nanotechnologii. Powstaje w zasadzie nowa dziedzina – bionanotechnologia. Dzięki zawrotnemu postępowi technik komputerowych, gdzie co 5 lat moc CPU rośnie 10 razy, można obecnie realizować symulacje ogromnych układów, złożonych z blisko miliona atomów (FREDDOLINO i współaut. 2006, KHURANA i współaut. 2008). Przegląd takich rewolucyjnych zastosowań MD do badania samoorganizujących się struktur opublikowali niedawno KLEIN i SHINODA (2008).

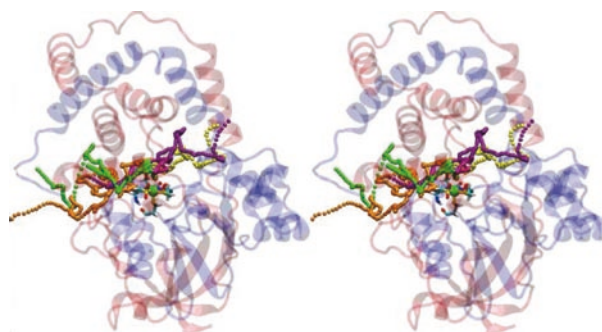
WYBRANE PRZYKŁADY ZASTOSOWAŃ METOD DYNAMIKI MOLEKULARNEJ

W 2006 r. w grupie Klausa Schultena w Illinois wykonano pierwsze na świecie obliczenia dynamiki satelitarnego wirusa mozaiki tytoniu (FREDDOLINO i współaut. 2006). Modelowano układ złożony z 1 000 000 atomów – otoczkę białkową wraz z rdzeniem RNA, w czasie ok. 15 ns. Stwierdzono m.in., że sam kapsyd białkowy bardzo szybko zapada się, jeśli nie jest stabilizowany RNA. Ta sama grupa publikuje rokrocznie szereg interesujących prac, np. na temat nanomaszyn (ATP-aza), receptorów wzrokowych, transportu jonów przez kanały czy wytrzymałości mechanicznej białek warunkujących receptę dźwięku. Te układy biologiczne, złożone z setek tysięcy atomów, wymagają wielomiesięcznych symulacji na klastrach zbudowanych z tysięcy procesorów.

Można zauważyć, że obecnie znaczny procent typowych publikacji chemicznych uzupełniają symulacje dynamiki, która stała się rutynową metodą badawczą. Na przykład, modelowanie dynamiki jonów i wody w pobliżu DNA ujawnia szczegóły dynamicznej architektury kwasów nukleinowych w skali atomowej i daje bardzo dobrą interpretację zależnych od czasu przesunięć Stokesa widm fluorescencji. (SEN 2009). Interpretacja wyników doświadczeń na pojedynczych cząsteczkach, ważna w związku z rozwojem bionanotechnologii (KLEIN i SHINODA 2008), jest bardzo ułatwiona dzięki symulacjom przy pomocy technik takich jak: TMD (ang. Targeted MD), BMD (ang. Biased MD) czy SMD (ang. Steered MD). Opis tych metod i przegląd zastosowań można znaleźć w pracy (NOWAK i MARSZAŁEK 2005). Techniki modelowania komputerowego pozwoliły znaleźć ścieżki transportu ligandów i produktów w ważnym enzymie fotoaktywnym – hydratazie nitrylowej (KUBIAK i NOWAK 2008, PEPLOWSKI i współaut. 2008). Enzym ten jest stosowany w biotechnologii do produkcji amidów. Poznanie szczegółowych modeli takich enzymów (na poziomie atomowym) daje nadzieję na opanowanie „zielonej” produkcji np. farmaceutyków. Do bionanotechnologii można zaliczyć też pionierskie badania spontanicznego tworzenia się nanorurek białkowych (KUHRANA i współaut. 2008).

Proteomika, jakże ważna w XXI w., również może wykorzystać metody dynamicznego modelowania białek. Oddziaływania białko-białko formalnie opisuje się bardzo prosto, jednak i tutaj barierą jest kombinato-

ryczny wzrost liczby możliwych oddziaływań. Pewną nadzieją jest zastosowanie uproszczonych, koloidalnych, modeli białek (ELCOCK i współprac. 2001).



Ryc. 1. Trajektorie transportu ligandów wewnątrz enzymu SCNaza obliczone metodą MD (L. Peplowski, W. Nowak, program graficzny VMD, widok stereo).

Ogromnym sukcesem świata nauki jest stworzenie i utrzymywanie światowych baz danych biologicznych, np. Protein Data Bank (PDB). PDB zawiera już blisko 60 tysięcy trójwymiarowych struktur biomolekuł określonych eksperymentalnie. Warto zauważyć, że ostateczne określenie struktur biocząsteczek, czy to w doświadczeniach krystalograficznych czy w NMR, oparte jest na modelowaniu molekularnym i polach siłowych. Od wielu lat na konferencjach naukowych słychać było głosy, że trajektorie dynamiki białek, których obliczenie jest przecież tak czasochłonne, powinny być udostępniane wszystkim zainteresowanym do dalszej analizy. Trudności techniczne, związane z tak wydaloby się prostym pomysłem, zostały pokonane dopiero w ostatnich latach. Projekt „Dyneomics”, realizowany przez grupę Valerie Daggett z USA, zbiera w jeden spójny system bazodanowy 3000 trajektorii 400 białek (SIMMS i współaut. 2008). Dane te zajmują 50 TB przestrzeni dyskowej. Rocznie grupa V. Daggett dodaje ok. 100 nowych symulacji, w skali czasowej od nano- do milisekund, tempo przybywania danych to ok. 15 TB/rok., a liczba dynamicznych struktur przekracza 1000 razy liczbę struktur z PDB. Budowane są narzędzia efektywnego przeszukiwania tych danych. Być może przyczynią się one do osiągnięcia głównego celu – zrozumienia procesu zwijania białek (SIMMS i współaut. 2008).

TRENDY

Przestrzenie konformacyjne biomolekuł są niewyobrażalnie wielkie, zatem od samego początku badań dynamiki molekularnej jasne było, że trzeba poszukiwać przybliżonych, a skutecznych metod ich próbkowania. Metody fizyczne prowadzące do sensownych, chociaż przybliżonych, długich trajektorii opisali niedawno ELBER (2005) oraz CHU i współaut. (2007). Na szczególną uwagę zasługują metody tzw. „*milestoningu*” (ELBER 2005), czy LES – Lokalnie Wzmocnionego Próbkowania (ORŁOWSKI i NOWAK 2008). Inne podejście to upraszczanie modeli białek. Na przykład, pole siłowe UNRES (LIWO i współaut. 2008) dało szereg interesujących wyników przy bardzo oszczędnym zużyciu czasu komputerów. Wydaje się, że w ostatnim czasie symulacje dynamiki, w której łączy się w pewne prostsze obiekty całe zespoły atomów – tzw. „gruboziarnista” dynamika molekularna są szczególnie popularne i prowadzą do ważnych wyników (VAN DER KAMP 2008). Joanna Trylska i współpracownicy (UW) badają tymi metodami tak ogromne układy jak rybosom (ROMANOWSKA i współaut. 2008). W grupie S. HARVEY’A (USA) wykorzystuje się gruboziarniste modele do badania dynamiki pakowania kwasów nukleinowych do bakteriofagów (PETROW i HARVEY 2008).

W 2008 r. prasę światową obiegrała informacja o rywalizacji 40. osobowej grupy K. Schultena (Illinois), zdobywającej co roku na symulacje dynamiki 2 mln dolarów z grantów, z grupą D.E. Shaw’a (Nowy Jork), finansowaną z prywatnych źródeł, o prymat w realizacji obliczeń MD w skali milisekund (BORRELL 2008). Akademicy z Illinois stawiają na doskonalenie swojego sztandarowego programu NAMD (PHILLIPS i współaut. 2005) i optymalizację kodu dla standardowych klastrów równoległych czy obliczeń gridowych. Shaw postanowił zbudować od podstaw wyspecjalizowany procesor, który byłby superszybki tylko w jednej czynności – realizacji obliczeń MD. Nie zraził się tym, że wcześniejsze próby optymalizacji *hardware’u*, podejmowane np. w japońskim instytucie RIKEN, pochłone-

ły wielkie fundusze bez widocznego efektu (projekt MD_GRAPE). W wyniku tej rywalizacji powstał w grupie DE Shaw bardzo szybki program Desmond i procesor ANTON, opublikowano wyniki 0.5 ms symulacji przenikania wody przez białkowe pory w błonach komórkowych soczewki ocznej (JENSEN i współaut. 2008). Rywalizacja trwa, zwłaszcza, że pojawiły się bardzo ekonomiczne możliwości wykonywania obliczeń MD na procesorach graficznych, np. w technologii CUDA firmy NVIDIA (STONE i współaut. 2007). Takie karty graficzne mogą mieć od 240 do 1000 rdzeni, a ponieważ są przeznaczone na masowy rynek gier komputerowych, ich koszt nie jest wysoki. Warto śledzić ten wątek rozwoju symulacji dynamiki biomolekuł.

Rekordowe obliczenia zrealizowano jednak w inny sposób. Vijay Pande (Stanford, USA) zapoczątkował obliczenia masowe na ponad 250000 komputerów osobistych użytkowników zaangażowanych w projekt Folding@Home (<http://folding.stanford.edu/English/Main>). Łączna moc obliczeniowa takiego rozproszonego klastra obliczeniowego przekracza moc najszybszych superkomputerów. Udało się napisać też kody do MD na procesory Cell używane w konsoli Sony PS 3 przeznaczonej do gier. Wiele osób chętnie uczestniczy w takich projektach, kierując się szczytną zasadą: „Niech moc się nie marnuje”. Zapewne nowe bariery zostaną przekroczone już w najbliższych latach, ponieważ grupie V. Pande udało się w 2009 r. napisać programy pracujące na rozproszonych kartach graficznych, działające 700 razy szybciej niż te, które liczą na pojedynczym rdzeniu. Jesteśmy zatem coraz bliżej spełnienia się optymistycznej przepowiedni, opartej na linowej ekstrapolacji rozwoju metod MD, a zaprezentowanej przez VAN GUNSTERENA i współaut. (2006), według której w 2172 r. ludzkość będzie dysponować dostateczną mocą obliczeniową, by dokonać jednoczesnej symulacji ruchu wszystkich atomów (ok. 10^{27}) ludzkiego ciała w czasie 1 s ☺.

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF BIOMOLECULES AT THE BEGINNING OF THE 21st CENTURY

Summary

Computer simulations have become a mature and useful method in studies of molecules of life. As a part of structural bioinformatics carefully planned

numerical experiments provide unique data on dynamics and properties of biomolecules. In this article a review of the state of art of molecular dynam-

ics (MD) studies is presented. Current trends involving the steered MD, milestone and coarse grained MD are described and some examples of MD applications in bio- and nano-technology are presented.

The progress in hardware, such as parallel computing and purpose-built processors, is also addressed.

LITERATURA

- ADCOCK S. A., MCCAMMON J. A., 2006. *Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins*. Chem. Rev. 106, 1589–1615.
- BERENDSEN H. J. C. (ed.), 1976. *Proceedings of the CECAM Workshop on models for protein dynamics*. CECAM, Orsay, France, 1–304.
- BORELL B., 2008. *Chemistry: power play*. Nature 451, 240–243.
- CHU J. -W., AYTON G. S., IZVEKOV S., VOTH G. A., 2007. *Emerging methods for multiscale simulation of biomolecular systems*. Mol. Phys. 105, 167–175.
- DAL PERARO M., RUGGERONE P., RAUGEI S., GERVAISI F. L., CARLONI P., 2007. *Investigating biological systems using first principles Car-Parrinello molecular dynamics simulations*. Curr. Opin. Struct. Biol. 17, 149–156.
- ELBER R., 2005. *Long-timescale simulation methods*. Curr. Opin. Struct. Biol. 15, 151–156.
- ELCOCK A. H., SEPT D., MCCAMMON J. A., 2001. *Computer simulation of protein-protein interactions*. J. Phys. Chem. B 105, 1504–1518.
- FREDDOLINO P. L., ARKHIPOV A. S., LARSON S. B., MCPHERSON A., SCHULTEN K., 2006. *Molecular Dynamics simulations of the complete satellite Tobacco Mosaic Virus*. Structure 14, 437–449.
- HORNACK V., ABEL R., OKUR A., STROCKBINE B., ROITBERG A., SIMMERLING C., 2006. *Comparison of multiple AMBER force fields and development of improved protein backbone parameters*. Proteins: Struct. Funct. Bioinform. 65, 712–725.
- JENSEN M. Ø., DROR R. O., XU H., BORHANI D. W., ARKIN I. T., EASTWOOD M. P., SHAW D. E., 2008. *Dynamic control of slow water transport by aquaporin 0: implications for hydration and junction stability in the eye lens*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 105, 14430–14435.
- KLEIN M. L., SHINODA W., 2008. *Large-scale molecular dynamics simulations of self-assembling systems*. Science 321, 798–800.
- KHURANA E., DEVANE R. H., KOHLMAYER A., KLEIN M. L., 2008. *Probing peptide nanotube self-assembly at a liquid-liquid interface with coarse-grained molecular dynamics*. Nano Lett. 8, 3626–3630.
- KUBIAK K., NOWAK W., 2008. *Molecular dynamics simulations of the photoactive protein nitrile hydratase*. Biophys. J. 94, 3824–3838.
- LEACH A., 2001. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. (2nd Edition) Prentice Hall.
- LIWO A., CZAPLEWSKI C., OLDZIEJ S., SCHERAGA H. A., 2008. *Computational techniques for efficient conformational sampling of proteins*. Curr. Opin. Struct. Biol. 18, 134–139.
- MILLER B. T., SINGH R. P., KLAUDA J. B., HODOSCEK M., BROOKS B. R., WOODCOCK H. L., 2008. *CHARMMing: A new, flexible web portal for CHARMM*. J. Chem. Inf. Model. 48, 1920–1929.
- NOWAK W., MARSZALEK P., 2005. *Molecular dynamics simulations of single molecule atomic force microscope experiments*. [W:] *Current Trends in Computational Chemistry*. LESZCZYŃSKI J. (red.). World Scientific, 47–83.
- ORLOWSKI S., NOWAK W., 2008. *Topology and thermodynamics of gaseous ligands diffusion paths in human neuroglobin*. Biosystems 94, 263–266.
- OROZCO M., NOY A., PÉREZ A., 2008. *Recent advances in the study of nucleic acid flexibility by molecular dynamics*. Curr. Opin. Struct. Biol. 18, 185–193.
- PEPŁOWSKI Ł., KUBIAK K., NOWAK W., 2008. *Mechanical aspects of nitrile hydratase enzymatic activity. Steered molecular dynamics simulations of Pseudonocardia thermophila JCM 3095*. Chem. Phys. Lett. 467, 144–149.
- PETROV A. S., HARVEY S. C., 2008. *Packaging double-helical DNA into viral capsids: structures, forces, and energetics*. Biophys. J. 95, 497–502.
- ROMANOWSKA J., SETNY P., TRYLSKA J., 2008. *Molecular dynamics study of the ribosomal A-site*. J. Phys. Chem. B 112, 15227–15243.
- PHILLIPS, J. C., BRAUN R., WANG W., GUMBART J., TAJKHORSHID E., VILLA E., CHIPOT C., SKEEL R. D., KALÉ L., SCHULTEN K., 2005. *Scalable molecular dynamics with NAMD*. J. Comput. Chem. 26, 1781–1802.
- SEN S., ANDREATTA D., PONOMAREV S. Y., BEVERIDGE D. L., BERG M. A., 2009. *Dynamics of water and ions near DNA: comparison of simulation to time-resolved stokes-shift experiments*. J. Am. Chem. Soc. 131, 1724–1735.
- SHOWALTER S. A., BRÜSCHWEILER R., 2007. *Validation of molecular dynamics simulations of biomolecules using nmr spin relaxation as benchmarks: application to the AMBER99SB force field*. J. Chem. Theory Comput. 3, 961–975.
- SIMMS A. M., TOOFANNY R. D., KEHL C., BENSON N. C., DAGGETT V., 2008. *Dynaeomics: design of a computational lab workflow and scientific data repository for protein simulations*. Protein Eng. Des. Sel. 21, 369–377.
- STONE J. E., PHILLIPS J. C., FREDDOLINO P. L., HARDY D. J., TRABUCO L. G., SCHULTEN K., 2007. *Accelerating molecular modeling applications with graphics processors*. J. Comput. Chem. 28, 2618–2640.
- VAN DER KAMP M. W., SHAW K. E., WOODS CH. J., MULHOLLAND A. J., 2008. *Biomolecular simulation and modelling: status, progress and prospects*. J. R. Soc. Interface 5, 173–190.
- VAN GUNSTEREN W. F., BAKOWIES D., BARON R., CHANDRASEKHAR I., CHRISTEM M., DAURA X., GEE P., GEERKE D. P., ALICE GÄTTLI A., HÜNENBERGER P. H., KASTENHOLZ M. A., OOSTENBRINK C., SCHENK M., TRZESNIAK D., VAN DER VEGT N. F. A., YU H. B., 2006. *Biomolecular modeling: goals, problems, perspectives*. Angewandte Chemie Int. Ed. 45, 4064–4092.
- WARSHEL A., 2003. *Computer simulations of enzyme catalysis: methods, progress, and insights*. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 32, 425–443.
- WARSHEL A., KATO M., PISLIAKOV A. V., 2007. *Polarizable force fields: history, test cases, and prospects*. J. Chem. Theory Comput. 3, 2034–2045.