

УДК: 541

## Исследование механических свойств С-кадгерина методом молекулярной динамики

И. В. Лихачев<sup>1</sup>, О. В. Галзитская<sup>2</sup>, Н. К. Балабаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт математических проблем биологии Российской академии наук, Россия, 142290, г. Пушкино, Московская обл., ул. Институтская, д. 4

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт белка Российской академии наук, Россия, 142290, г. Пушкино, Московская обл., ул. Институтская, д. 4

E-mail: ilya\_lihachev@mail.ru

Получено 18 августа 2012 г.,  
после доработки 5 июля 2013 г.

В настоящей работе исследуется механическая стабильность белка клеточной адгезии, кадгерина, методом молекулярной динамики с использованием явной модели растворителя. Было проведено моделирование разворачивания белка за концы с постоянной скоростью для апоформы белка и при наличии в ней ионов разных типов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ). Было выполнено по 8 независимых вычислительных экспериментов для каждой формы белка и показано, что одновалентные ионы меньше стабилизируют структуру, чем двухвалентные при механическом разворачивании молекулы кадгерина за концы. Модельная система из двух аминокислот и иона металла между ними в опытах по растяжению демонстрирует свойства аналогичные поведению кадгерина: системы с ионами калия и натрия обладают меньшей механической стабильностью на внешнее силовое воздействие в сравнении с системами с кальцием и магнием.

Ключевые слова: С-кадгерин, молекулярная динамика, двухвалентные и одновалентные ионы

## Investigation of C-Cadherin mechanical properties by Molecular Dynamics

I.V. Likhachev<sup>1</sup>, O. V. Galzitskaya<sup>2</sup>, N. K. Balabaev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of mathematical problems of biology, Russian Academy of Sciences, 4 Institutskaja Str., Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

<sup>2</sup>Institute of Protein Research, Russian Academy of Sciences, 4 Institutskaya Str., Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

**Abstract.** — The mechanical stability of cell adhesion protein Cadherin with explicit model of water is studied by the method of molecular dynamics. The protein in apo-form and with the ions of different types ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) was unfolding with a constant speed by applying the force to the ends. Eight independent experiments were done for each form of the protein. It was shown that univalent ions stabilize the structure less than bivalent one under mechanical unfolding of the protein. A model system composed of two amino acids and the metal ion between them demonstrates properties similar to that of the cadherin in the stretching experiments. The systems with potassium and sodium ions have less mechanical stability then the systems with calcium and magnesium ions.

Keywords: C-Cadherin, molecular dynamics, bivalent and univalent ions

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 727–735 (Russian).

Расчеты были выполнены на вычислительном кластере ИМПБ РАН. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 11-04-00763), Президиума РАН (программы «Молекулярная и клеточная биология» (01201353567) и «Фундаментальные науки медицины»).

## 1. Введение

Кадгерины — белки клеточной адгезии, обеспечивающие кальцийзависимое соединение клеток в плотных тканях организма. Специфичность образования контактов между клетками очень важна для развития организма, в частности для образования тканей из клеток. Кадгерин состоит из экстрацеллюлярной (внеклеточной или межклеточной) и мембранной частей. Межклеточная часть состоит из пяти доменов (EC1-EC5), каждый из 110 аминокислотных остатков. EC2-EC5 аналогичны по аминокислотной последовательности, в то время как EC1 менее консервативен, он максимально удален от клетки и отвечает за специфичность образования контактов. Так, клетки могут вступать в контакт только с клетками, имеющими идентичный кадгерин [Nose et al., 1988, Chen et al., 2005, Patel et al., 2006], однако в некоторых случаях возможны также гетерофильные контакты между классическими кадгеринами [Shimoyama et al., 2000, Niessen, Gumbiner, 2002, Foty, Steinberg, 2005]. Другие EC-домены могут взаимодействовать с различными партнерами, тем самым обеспечивая уникальную функциональность кадгеринов. Например, домен EC4 может взаимодействовать с рецептором фактора роста фибробластов (FGFR) [Williams et al., 2001]. Кадгерины играют важную роль в поддержании целостности тканей. Показано, что функция склеивания клеток в ткани зависит от наличия ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [Nagar et al., 1996; Haussinger et al., 2004], а также находится под влиянием других ионов, в частности  $\text{Mg}^{2+}$  [Oroz et al., 2011].

C-кадгерин (известный также под названием EР-кадгерин) — типичный представитель кадгеринов. Электронно-микроскопические исследования показали, что межклеточная часть E-кадгерина (весьма схожего с C-кадгерином) принимает в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$  удлинённые, палочковидные конформации [Pokutta, 1994]. Без двухвалентных ионов молекулы принимают произвольные конформации, теряя свои физиологические функции (функции поддержания целостности тканей). Проведенные исследования в сочетании с результатами анализа кристаллической структуры и ЯМР-данных, показывают что увеличение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к стабилизации удлинённой конформации кадгерина. В палочковидной конформации кадгерин способен к трансвзаимодействию с кадгерином другой клетки. Трансвзаимодействие кадгеринов разных клеток обусловлено контактом первых доменов EC1 каждого из белков (наиболее удалённых от клеточной мембраны) [Zhang, 2009].

Знание механических характеристик белков клеточной адгезии важно для оценки способности межклеточных контактов. В работе [Sotomayor, Schulten, 2008; Oroz et al., 2011] показано, что механические свойства кадгерина зависят от наличия или отсутствия ионов металла в структуре молекулы, а также их типа ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  либо  $\text{Na}^+$ ). Так, показано, что кадгерин в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$  сохраняет палочковидную конформацию и является более стабильным, чем с ионами  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ . В отсутствие ионов (в апо-форме) структура белка неустойчива.

В работах по атомно-силовой микроскопии приводятся эксперименты по полному разворачиванию кадгерина с содержанием ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  [Oroz et al., 2011]. Наблюдаемые в эксперименте пики силы интерпретируются как последовательное разворачивание каждого из пяти доменов кадгерина. Более детальную информацию о конформационных перестройках и возникающих силах в макромолекуле из экспериментов по атомно-силовой микроскопии получить трудно или невозможно. Компьютерное моделирование растяжения кадгерина позволяет регистрировать все происходящие процессы. В теоретической работе [Sotomayor, Schulten, 2008] моделировалась молекулярная динамика кадгерина с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  и в апо-форме. Авторы наблюдали дополнительный пик силы, предшествующий первому пику в атомно-силовом эксперименте. Этот пик интерпретировали как конформационные перестройки в отдельных доменах. В настоящей работе дополнительно также рассмотрен кадгерин с ионами  $\text{Mg}^{2+}$ .

В данной работе показано, что при небольших деформациях кадгерин с ионами  $\text{Mg}^{2+}$  имеет свойства пластичности и эластичности, схожие со свойствами кадгерина с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ . Для лучшего понимания взаимодействия белков и ионов в явной воде мы выполнили серию экспериментов по растяжению модельной системы Glu-Ion-Glu (две молекулы глутаминовой кислоты и ион между ними). Эта простая модель наглядно показывает, что в воде ионы  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  взаимодействуют с аминокислотами более сильно, чем ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ .

## 2. Материалы и методы

### 2.1. Модель белка кадгерина с различными ионами

В качестве объекта исследования был выбран белок кадгерин из зародыша лягушки *Xenopus laevis* [Choi, 1990; Ginsberg, DeSimone, Geiger, 1991], структура которого получена с разрешением 3.08 Å. Начальные координаты атомов были взяты из банка белковых структур (код белка: 1L3W). Структура кадгерина с ионами  $Mg^{2+}$  была получена с помощью расстановки 12 ионов магния в места, где находились ионы кальция. Были получены также и другие структуры с заменой двухзарядных ионов кальция на однозарядные ионы калия и натрия. Для компенсации недостающих зарядов в каждом из четырех мест контактов доменов EC1–EC5 три случайных молекулы воды были заменены на ионы калия или натрия соответственно.

### 2.2. Метод молекулярной динамики

Исследование проводили с помощью метода молекулярной динамики с использованием программы ПУМА, разработанной в ИМПБ РАН. Решение системы классических уравнений движения атомов проводилось в полноатомном силовом поле AMBER-99 [Wang, Cieplak, Kollman, 2000]. Параметры Ван-дер-Ваальсового взаимодействия для ионов  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$  и  $K^+$  были взяты из [Aqvist, 1990], см. таблицу 1. Программный комплекс ПУМА успешно применялся при моделировании различных биомолекулярных систем и удобен для исследования их механических характеристик. В частности, он применялся для изучения механической стабильности небольших глобулярных белков [Глякина, Галзитская, Балабаев, 2009; 2010; Glyakina, Balabaev, Galzitskaya, 2009a; 2009b; 2010]. Разработанные в этих работах методики были использованы и в настоящем исследовании.

Таблица 1. Параметры силового поля для ионов металлов

Ионы	Глубина потенциальной ямы, ккал/моль	Ван-дер-Ваальсовый диаметр иона, Å
$Ca^{2+}$	0.3353	1.7433
$Mg^{2+}$	0.4677	1.4394
$Na^+$	0.0263	2.0484
$K^+$	0.0091	2.4934

Пара внешних сил  $F_L^{внешняя}$  и  $F_R^{внешняя}$ , действующих на концевые атомы полипептидной цепи при ее растяжении за концы с постоянной скоростью, задавались следующим образом:

$$F_L^{внешняя} = k_{spr} \cdot (x_L - x_{0L}), \quad (1)$$

$$F_R^{внешняя} = k_{spr} \cdot (x_R - x_{0R}).$$

Здесь  $k_{spr}$  — константа жесткости, равная 100 Н/м (эта величина порядка жесткости валентных связей);  $x_{0\alpha}(t) = x_{0\alpha}(0) \pm 0.5vt$ ,  $\alpha=L$  или  $R$ , — значения  $x$ -координат концевых атомов белка, при которых внешние силы (1) равны нулю, ожидаемые средние положения  $x$ -координат концевых атомов в момент времени  $t$ ;  $x_{\alpha}(t)$  — их мгновенные положения;  $v$  — скорость растяжения.

### 2.3. Подготовка начальных данных

Для приготовления начальной структуры белок (с ионами) был погружен в водную среду. Были удалены молекулы воды, стерически пересекающиеся с белком. В качестве критерия

такого пересечения была выбрана величина расстояния между молекулами воды и белка менее 3 Å. Затем были удалены молекулы воды, которые находились на расстоянии более 7 Å от белка [Higo, Nakasako, 2002]. Толщина приповерхностного слоя (около 7 Å, или порядка двух-трех слоев молекул воды) достаточна, чтобы при изменении структуры белка в процессе его малых деформаций все атомы, в том числе и находящиеся вблизи поверхности белковой глобулы, пребывали в таком же окружении своих соседей, какое они имели бы, если бы белок находился в сплошном растворителе. Конформационные изменения, возникающие в белке при его деформации, определяются силами, действующими на атомы со стороны их соседей, и в предложенной модели происходят так же, как и в сплошной водной среде. Гидратированный белок помещался в сфероцилиндр с непроницаемыми стенками. Размеры сфероцилиндра задавались достаточно большими, чтобы исключить его непосредственное взаимодействие с белком. В проведенных расчетах диаметр сфероцилиндра составлял 100, а длина его цилиндрической части 500 Å. Испаряемые с поверхности молекулы воды, тем самым, не уходили на бесконечность, а оставались в объеме и могли снова сорбироваться на белок. После достижения равновесного состояния гидратированная макромолекула находится в среде насыщенного водяного пара. В рассмотренных в работе случаях это соответствовало тому, что в газообразном состоянии одновременно находилось не более 1–2 молекул воды.

Полученная система содержала 3478 молекул воды (10434 атомов) и макромолекулу белка (8301 атом) с 12 ионами  $Mg^{2+}$  или  $Ca^{2+}$ , всего 18745 атомов. Для приготовления систем с ионами  $K^+$  и  $Na^+$  помимо замен 12 двухзарядных ионов на однозарядные дополнительно 12 молекул воды в окрестности контактов доменов были заменены на такое же количество соответствующих однозарядных ионов. Отметим для сравнения, что авторы статьи [Sotomayor, Schulten, 2008] для изучения молекулярной динамики кадгерина в водной среде моделировали конденсированную среду с периодическими граничными условиями. Расчетная ячейка, содержащая одну макромолекулу кадгерина, в этом случае содержала ~150 000 атомов. Выбранный нами алгоритм позволил существенно снизить вычислительную сложность задачи за счет значительного сокращения необходимого для учета количества молекул воды.

Скорости атомам в начальный момент времени были заданы случайными, отвечающими распределению Максвелла при 300 К. На первой стадии подготовки системы к проведению продуктивных расчетов была проведена эффективная релаксация системы в условиях большой вязкости виртуальной среды. Для этого использовался столкновительный термостат [Lemak, Balabaev, 1995; 1996]. Отрелаксированные системы были взяты в качестве стартовых для последующих вычислительных экспериментов, в которых использовалось дополнительное внешнее воздействие, приводящее к равномерному увеличению расстояния между 1 (N) и 8289 (C) концевыми атомами кадгерина.

Для рассматриваемого белка было изучено четыре системы с различными типами ионов ( $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ) и белка в апоформе. Для каждой из систем проведено по восемь независимых вычислительных экспериментов, различающихся реализациями случайного взаимодействия с внешней столкновительной средой (термостатом). Скорость растяжения была задана равной 0.1 Å/пс (10 м/с). Моделирование проводилось при температуре  $T = 300$  К. Для каждого из вариантов растяжение проводилось в течение 3 нс.

#### 2.4. Вычисляемые характеристики

Был проведен анализ числа контактов и их изменения в процессе силового разворачивания белков между остатками, входящими в различные элементы вторичной структуры. Для анализа перестроек в структуре белка в ходе его деформации нами использовались динамические контактные карты с плавным критерием 2–12 Å [Лихачев, Балабаев, 2009]. Расширенные динамические контактные карты представляют собой анимированные вдоль МД-траектории карты межатомных контактов. Для отдельного скриншота выбранный критерий с плавной границей контакта визуально отвечает восприятию обычных контактных карт с критерием контакта 6÷7 Å.

### 3. Результаты и обсуждение

#### 3.1. Моделирование растяжения кадгерина

Для изучения механических свойств была выполнена серия МД-экспериментов по растяжению С-кадгерина за концы с постоянной скоростью. В большинстве расчетов эта скорость была равной  $0.1 \text{ \AA}/\text{пс}$ . В качестве стартовых начальных данных при моделировании растяжения были взяты отрелаксированные структуры белка с ионами кальция, магния, калия, натрия и в апоформе с удаленными ионами металлов. Растяжение проводилось до увеличения расстояния между концами на  $360 \text{ \AA}$ . Этого растяжения достаточно для полного растяжения только одного (из пяти) доменов либо частичного растяжения каждого из них. В процессе растяжения с постоянной скоростью появлялись пики сил, за которыми следовали резкие спады. Такое поведение силы указывало на происходящие в структуре перестройки. При помощи программного комплекса «Анализатор траекторий молекулярной динамики» [Лихачев, Балабаев, 2007] в интерактивном режиме осуществлялся визуальный анализ происходящих в системе структурных перестроек. Доступным для анализа являлось как наблюдение за изменением трехмерной структуры белка (интерактивное молекулярное кино с остановками, возвратами, повторами, изменением проекции, формы представления), так и построение расширенной динамической контактной карты [Лихачев, Балабаев, 2009].

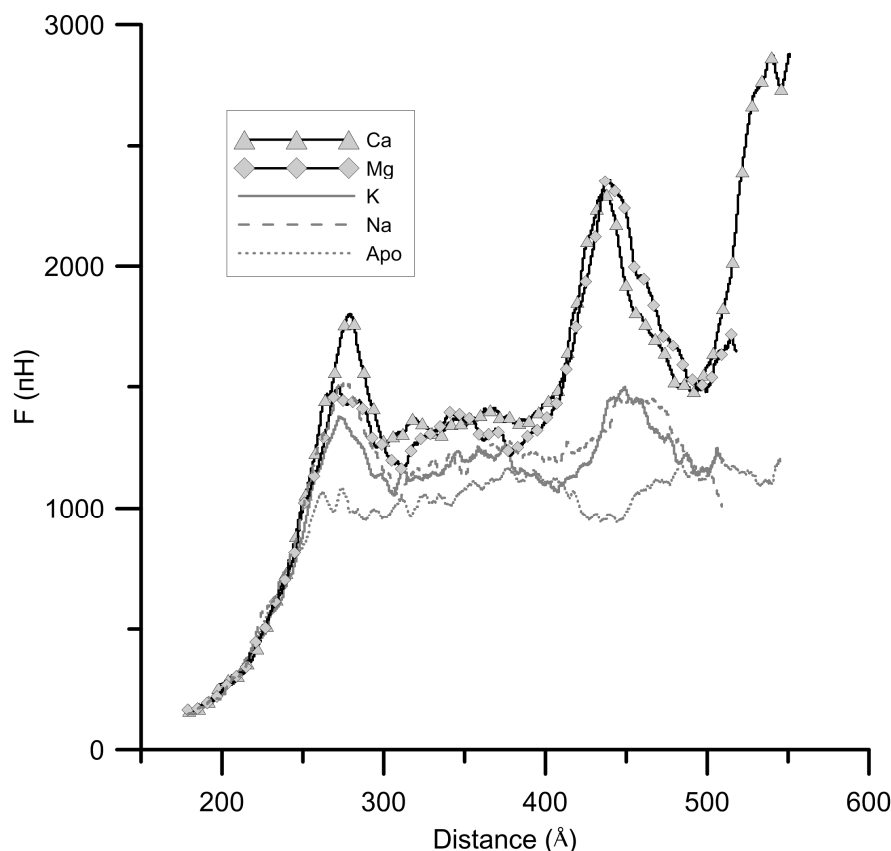


Рис. 1. Усредненная зависимость силы реакции  $F$ , действующей на концы кадгерина, от расстояния в опытах по растяжению за концы с постоянной скоростью  $0.1 \text{ \AA}/\text{пс}$  для апоформы и с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$

По результатам моделирования можно сделать следующие наблюдения. Системы с ионами металла по своей реакции на растяжение разделяются на два класса: 1) кадгерин с ионами кальция и магния (с большей силовой реакцией на растяжение) и 2) с ионами калия и натрия

(с меньшей силовой реакцией на растяжение). Во всех вычислительных экспериментах присутствуют флуктуации. Представительными являются усредненные по множеству реализаций для данной системы зависимости силы реакции от величины растяжения (рис. 1).

Анализ наборов траекторий для каждой из рассмотренных в работе систем позволил выявить основные тенденции в поведении молекулы кадгерина. Для апоформы сначала происходит распрямление структуры с одновременным увеличением расстояний между всеми доменами, кроме второго и третьего. Затем из первого домена вытягивается полипептидная цепь, потом из четвертого (когда первый развернулся лишь частично). Все восемь траекторий очень похожи.

Для системы с ионами кальция также происходит распрямление структуры. Однако, домены не отходят друг от друга. Далее полипептидная цепь вытягивается только из первого домена.

Для системы с ионами магния происходит то же, что и с ионами кальция, только в конце (2.5–3 нс) происходит увеличение расстояния между четвертым и пятым доменами.

Для системы с ионами калия и натрия происходит то же, что и с ионами кальция, только в конце (2.5–3 нс) происходит увеличение расстояния между остальными доменами, сначала между четвертым и пятым, потом между третьим и четвертым, либо сначала между первым и вторым, а затем между третьим и четвертым (меняется от траектории к траектории). Для всех вариантов самый устойчивый участок кадгерина — это соединение второго и третьего доменов. Отметим также различную реакцию на растяжение концевых доменов. В отличие от первого домена, для которого наблюдалось вытягивание полипептидной цепи при растяжении, для пятого домена этого ни разу не наблюдалось. Последнее вероятно связано с наличием в нем двух дисульфидных связей.

В работе [Sotomayor, Schulten, 2008] наблюдали один пик силы. В наших расчетах устойчиво наблюдаются два пика силы, соответствующие растяжению на 100 и 260 Å. Также для экспериментов с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  наблюдается пик на отметке в 350 Å, что соответствует полному растяжению первого домена в атомно-силовой микроскопии [Oroz et al., 2011]. Первый пик силы связан с началом разворачивания полипептидной цепи первого домена. Второй пик силы связан с ослаблением контактов между эктодоменами, особенно между четвертым и пятым доменами. При этом продолжается разворачивание первого домена. Стоит отметить, что для восьми моделирований, проведенных для каждого типа иона, оказалось, что первый пик силы в среднем самый большой для ионов кальция, а второй пик — для ионов магния. Однако это наблюдение не строгое, поскольку не выходит за пределы ошибки (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Средняя сила реакции кадгерина на растяжение с постоянной скоростью

Система	1-й пик силы, F пН	2-й пик силы, F пН
Апоформа	154±89	–
$\text{Ca}^{2+}$	2189±121	2604±193
$\text{Mg}^{2+}$	1979±225	2713±193
$\text{Na}^+$	1884±242	1920±105
$\text{K}^+$	1667±203	1805±219

### 3.2 Модель из двух аминокислот и иона металла между ними

Так как ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в молекуле кадгерина взаимодействуют с аминокислотными остатками аспарагиновой и глутаминовой кислоты, то для лучшего понимания их роли в механических свойствах и стабильности белка было выполнено моделирование по растяжению двух молекул глутаминовой кислоты с помещенными между ними различными ионами металлов. Скорость растяжения составляла 0.1 Å/пс. Сила прикладывалась к атомам углерода групп  $\text{COOH}$  оснований глутаминовых кислот. Для каждого типа иона было проведено МД-моделирование как в воде, так и в вакууме при температуре 300 К.

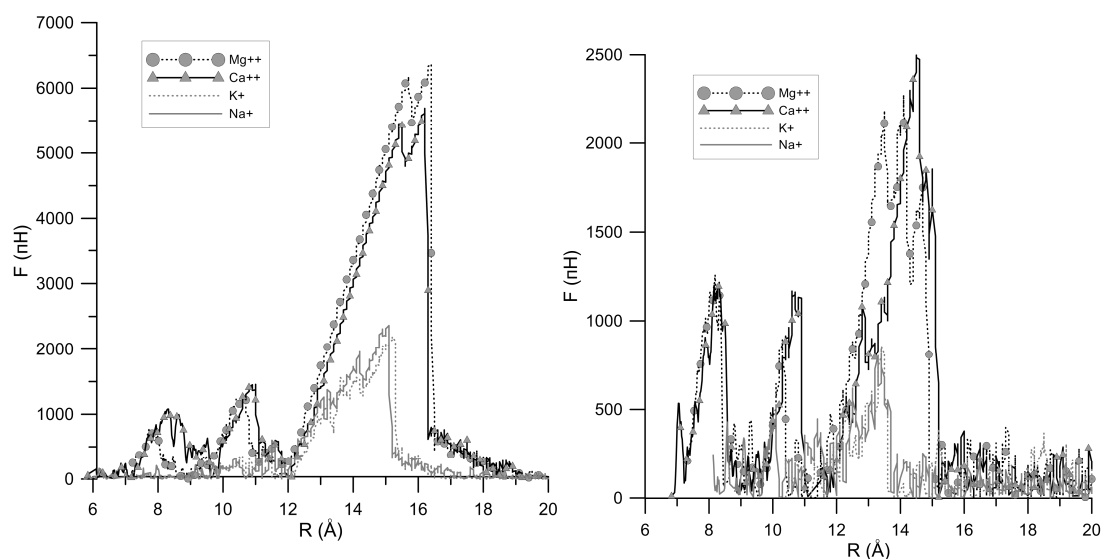


Рис. 2. Опыты по растяжению модельной системы из двух аминокислот с постоянной скоростью  $0.1 \text{ \AA}/\text{пс}$  с разными ионами. Слева эксперименты в вакууме, справа — в воде

Для всех численных экспериментов была построена зависимость силы реакции от расстояния между точками приложения силы (рис. 2).

В исходной конфигурации атом металла связан с четырьмя атомами кислорода боковых групп глутаминовых кислот. Анализ поведения траекторий молекулярной динамики позволил сделать следующие выводы. Первые пики меньшей амплитуды соответствуют последовательному отделению двух атомов кислорода разных аминокислот от иона металла. Третий пик соответствует потере связи между аминокислотами. В экспериментах с водой величина силы, соответствующая третьему пику, значительно меньше ее величины в вакууме. Это объясняется тем, что смена контакта иона и молекулы глутаминовой кислоты на контакты иона и глутаминовой кислоты с окружающими молекулами воды энергетически более выгодна, чем разрыв контакта в вакууме. Зависимости на рисунке 2 свидетельствуют также о том, что силы, получаемые в экспериментах с кальцием и магнием как в вакууме, так и в водном окружении значительно превосходят силы в экспериментах с ионами калия и натрия.

Таким образом, и простая модельная система, и сложная макромолекула кадгерина одинаково демонстрируют два типа поведения: системы с ионами калия и натрия обладают меньшей механической стабильностью на внешнее силовое воздействие по сравнению с системами с кальцием и магнием. Эксперименты с простыми модельными системами раскрывают ключевой механизм, лежащий в основе механической стабильности кадгерина.

#### 4. Заключение

Согласно работам [Sotomayor, Schulten, 2008] стабильность палочковидной конформации, присущая кадгерину в межклеточном пространстве, зависит от наличия ионов кальция в макромолекуле. При их отсутствии кадгерин принимает случайное свернутое состояние. В настоящей работе проведено моделирование растяжения молекулы кадгерина как в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , так и в апоформе с постоянной скоростью. Опыты по растяжению кадгерина за концы с постоянной скоростью с разными ионами выявили два типа поведения системы: ионы  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  придают белку большую механическую стабильность, чем ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . За 3 нс моделирования во всех случаях наблюдалось два пика силы, связанные с разворачиванием полипептидной цепочки первого домена и с увеличением расстояний между доменами. Для наборов независимых траекторий, полученных для систем с каждым из типов ионов, сценарии разворачивания повторяются.

При сравнении молекулярно-динамического моделирования с опытами по атомно-силовой микроскопии возможно лишь качественное сравнение результатов. Скорости растяжения макромолекулы в компьютерных экспериментах на порядки превосходят скорости в эксперименте. Это приводит к тому, что силовое воздействие на кадгерин при моделировании оказывается большим (1500-2500 пН против 100-200 пН в эксперименте). Тем не менее можно предположить, что присущие системе закономерности качественно передаются правильно. Проведенное компьютерное моделирование, как и атомно-силовые эксперименты, указывают на важную роль ионов металла в механических свойствах кадгерина.

Авторы выражают благодарность Р. Гесснеру (Reinhard Gessner) за помощь в работе и полезные советы.

## Список литературы

- Глякина А. В., Балабаев Н. К., Галзитская О. В. Сравнение переходных состояний иммуноглобулинсвязывающих доменов белков L и G, полученных при моделировании разворачивания под действием внешних сил и в экспериментах под действием денатуранта // Биохимия. — 2009. — Т. 74. — С. 389–403.
- Глякина А. В., Галзитская О. В., Балабаев Н. К. Исследование механических свойств иммуноглобулинсвязывающих доменов белков L и G методом молекулярной динамики // Компьютерные исследования и моделирование. — 2010. — Т. 2, №1. — С. 73–81.
- Лихачев И. В., Балабаев Н. К. Анализатор траекторий молекулярной динамики. Математическая биология и биоинформатика. — 2007. — Т. 2, №1. — С. 120–129.
- Лихачев И. В., Балабаев Н. К. Построение расширенных динамических контактных карт по данным молекулярно-динамических расчетов. Математическая биология и биоинформатика. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 36–45.
- Allen M. P., Tildesley D. J. Computer simulation of liquids, Clarendon Press, 1989.
- Aqvist J. Ion-water interaction potentials derived from free energy perturbation simulations. J. Phys Chem. — 1990. — Vol. 94. — P. 8021–8024.
- Chen J., Ruan H., Ng S. M., Gao C., Soo H. M., Wu W., Zhang Z., Wen Z., Lane D. P., and Peng J. Loss of function of def selectively up-regulates Delta 113p53 expression to arrest expansion growth of digestive organs in zebrafish. Genes Dev. — 2005. — Vol.19, no. 23. — P. 2900–2911.
- Boggon T. J., Murray J., Chappuis-Flament S., Wong E., Gumbiner B. M., Shapiro L. C-cadherin ectodomain structure and implications for cell adhesion mechanisms. Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 1308–1313.
- Choi Y. S., Sehgal R., McCrea P., and Gumbiner B. M. A cadherin-like protein in eggs and cleaving embryos of *Xenopus laevis* is expressed in oocytes in response to progesterone // J. Cell Biol. — 1990. — Vol. 110. — P. 1575–1582.
- Foty R. A., Steinberg M. S. The differential adhesion hypothesis: a direct evaluation // Dev Biol. — 2005, Feb 1. — Vol. 278, no. 1. — P. 255–263.
- Ginsberg D., DeSimone D., and Geiger B. Expression of a novel cadherin (EP-cadherin) in unfertilized eggs and early *Xenopus* embryos. Development. — 1991. — Vol. 111. — P. 315–325.
- Glyakina A. V., Balabaev N. K., and Galzitskaya O. V. Mechanical unfolding of proteins L and G with constant force: similarities and differences // J. Chem. Phys. — 2009. — V. 131, no. 4. — P. 045102.
- Glyakina A. V., Balabaev N. K., and Galzitskaya O. V. Multiple unfolding intermediates obtained by molecular dynamics simulations under stretching for immunoglobulin-binding domain of protein G // The Open Biochem. J. — 2009. — V. 3. — P. 66–77.



- 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 Simulations // Protein and Peptide Letters. — 2010. — Vol. 17, no. 1. — P. 92–103.
- Harrison Oliver, Jin Xiangshu, Hong Soonjin, Bahna Fabiana, Ahlsen Goran, Brasch Julia, Wu Yinghao, Vendome Jeremie, Felsovalyi Klara, Hampton Cheri M., Troyanovsky Regina B., Ben-Shaul Avinoam, Frank Joachim, Troyanovsky Sergey M., Shapiro Lawrence, Honig Barry.* The extracellular architecture of adherens junctions revealed by crystal structures of type I cadherins. Structure 19. — 2011 — P. 244–256.
- Haussinger D., Ahrens T., Aberle T., Engel J., Stetefeld J., and Grzesiek S.* Proteolytic E-cadherin activation followed by solution NMR and X-ray crystallography. EMBO J. 23. — 2004. — P. 1699–1708.
- Higo J., Nakasako M.* Hydration structure of human lysozyme investigated by molecular dynamics simulation and cryogenic X-ray crystal structure analyses: on the correlation between crystal water sites, solvent density, and solvent dipole. J Comput Chem. — 2002 Nov 15; 23(14):1323–36.
- Lemak A. S., Balabaev N. K.* A comparison between collisional dynamics and Brownian dynamics. Mol Simul 15. — 1995. — P. 223–231.
- Lemak A. S., Balabaev N. K.* Molecular dynamics simulation of a polymer chain in solution by collisional dynamics method. J Comp Chem 17. — 1996. — P. 1685–1695.
- Nagar B., Overduin M., Ikura M., Rini J. M.* Structural basis of calcium-induced E-cadherin rigidification and dimerization. Nature 380. — 1996 — P. 360–364.
- Nose H, Mack G. W., Shi X, Nadel, E. R.* Role of osmolality and plasma volume during rehydration in humans. J Appl Physiol. — 1988. — Vol. 65, no. 1. — P. 325–331.
- Oroz Javier, Valbuena Alejandro, Vera Andres Manuel, Mendieta Jesus, Gomez-Puertas Paulino, Carrion-Vazquez Mariano,* Nanomechanics of the Cadherin ectodomain, The journal of biological chemistry 286, 2011 9405–9418.
- Niessen C. M., Gumbiner B. M.,* Cadherin-mediated cell sorting not determined by binding or adhesion specificity. J Cell Biol. — 2002, Jan 21. — Vol. 156, no. 2. — P. 389–399.
- Nimesh A. Patel, Salvador Curiel, Qizhou Zhang, Sridharan T. K., Paul T. P. Ho, José M. Torrelles* Submillimeter Array Observations of 321 GHz Water Maser Emission in Cepheus A, The Astrophysical Journal. — 2007, March 20. — Vol. 658. — P. L55–L58.
- Pokutta Sabine, Herrenknecht Kurt, Kemler Rolf, Engel Jurgen.* Conformational changes of the recombinant extracellular domain of E-cadherin upon calcium binding. Eur. J. Biochem. — 1994. — Vol. 223. — P. 1019–1026.
- Sotomayor Marcos, Schulten Klaus.* The Allosteric Role of the Ca<sup>2+</sup> Switch in Adhesion and Elasticity of C-Cadherin. Biophysical Journal. — 2008. — Vol. 94. — P. 4621–4633.
- Wang J., Cieplak P., Kollmann P. A.* How well does a restrained electrostatic potential (RESP) model perform in calculating conformational energies of organic and biological molecules J. Comp Chem. — 2000. — Vol. 21. — P. 1049–1074.
- Zhang Y., Sivasankar S., Nelson J., Chu S.* Resolving cadherin interactions and binding. PNAS. — 2009. — Vol. 106, no. 1. — P. 109–114.