



Perspektywy rozwoju metod i zastosowań technik modelowania molekularnego w biotechnologii

Sekcja 9 Pierwszego Krajowego Kongresu Biotechnologii

W. Andrzej Sokalski

Zakład Modelowania Molekularnego
Instytut Chemii Fizycznej i Teoretycznej
Politechnika Wroclawska, Wroclaw

Perspectives in the development of molecular modelling techniques and their applications in biotechnology

Summary

Current trends in the development of new molecular modelling techniques with potential applications in biotechnology will be presented, with a particular emphasis on the contribution of Polish research groups.

Recent progress in direct methods, linearly scaling techniques, density functional theory, quantum dynamics, etc. opens the possibility of nonempirical modelling of intermolecular interactions and chemical reactions involving large molecular systems of practical importance for biotechnology.

Key words

molecular modelling, biotechnology, molecular biology, pharmacology.

Adres do korespondencji

W. Andrzej Sokalski,
Zakład Modelowania
Molekularnego,
Instytut Chemii Fizycznej
i Teoretycznej,
Politechnika Wroclawska,
Wybrzeże Wyspiańskiego 27,
50-370 Wroclaw;
e-mail:
sokalski@mml.ch.pwr.wroc.pl

1. Wstęp

Obok biotechnologii, równie intensywnie rozwijającą się współcześnie dziedziną jest informatyka, otwierająca w perspektywie możliwości szerokiego zastosowania komputerów do modelowania i analizy złożonych procesów biotechnologicznych oraz przewidywania właściwości i projektowania nowych produktów na poziomie molekularnym. Często bowiem biolodzy molekularni i biotechnolodzy dysponują tylko fragmentarycznymi informacjami doświadczalnymi o obserwowanych zjawiskach, natomiast warunkiem koniecznym dalszego

postępu technologicznego jest pełne zrozumienie tych procesów na poziomie molekularnym. Minimalnym wymogiem jest zrozumienie fizykochemicznych podstaw procesów biotechnologicznych nadążające za nowymi informacjami doświadczalnymi. Wymaga to kompletnej interpretacji obserwowanych przemian w ramach elementarnych praw fizyki i chemii oraz konstrukcji odpowiednich modeli matematycznych.

Z uwagi na dużą złożoność układów biologicznych, niewielką moc obliczeniową pierwszych generacji komputerów oraz przede wszystkim brak odpowiednich metod obliczeniowych, zastosowania technik modelowania molekularnego ograniczone były do niedawna do stosunkowo niewielkich układów molekularnych. Jednakże od lat siedemdziesiątych tematyka badań teoretycznych w kraju coraz częściej poświęcana była aplikacji różnorodnych technik obliczeniowych do modelowania właściwości coraz to większych biocząsteczek, gromadząc poważny, często cytowany w literaturze dorobek naukowy, mogący być punktem wyjścia do szerszego rozwinięcia zastosowań w biotechnologii.

Obrady sesji „Modelowanie molekularne w biotechnologii” odbywające się w ramach I Krajowego Kongresu Biotechnologii były pierwszą okazją do przeglądu aktualnie prowadzonych w Polsce badań w tym zakresie.

2. Rozwój metod modelowania molekularnego na świecie i w Polsce

2.1. Metody kwantowo-chemiczne

Już w 1943 r. jeden z twórców mechaniki kwantowej, E. Schroedinger zwrócił uwagę na fascynujące możliwości rozwinięcia zastosowań teorii, w tym również mechaniki kwantowej, w opisie materii żywej (1). Jednak dopiero upowszechnienie komputerów, około 10 lat później, umożliwiło rozpoczęcie pierwszych obliczeń dla najmniejszych cząsteczek. Jedne z pionierskich obliczeń wykonanych dla jonu H_2^+ przez przebywających na stażu naukowym w University of Chicago prof. Włodzimierza Kołosa i prof. Lutosława Wolniewicza, okazało się wówczas dokładniejsze od wyników doświadczalnych autorstwa Herzberga, twórcy spektroskopii molekularnej i laureata nagrody Nobla. W ten sposób udowodniono, że obliczenia oparte na zasadach mechaniki kwantowej mogą stanowić niezależne od eksperymentu narzędzie przewidywania właściwości materii.

Z uwagi na bardzo szybki wzrost czasu obliczeń nieempirycznych ze wzrostem rozmiarów cząsteczki N (od $O(N^4)$ do $O(N^7)$), dokładne obliczenia kwantowo-chemiczne, oparte najczęściej na metodzie orbitali molekularnych LCAO MO, ograniczone były przez dłuższy okres do niewiele większych cząsteczek. Dlatego też stosunkowo długo jedyną możliwością badania większych układów molekularnych o znaczeniu biologicznym były mniej precyzyjne metody przybliżone, wykorzystujące arbitralnie wybraną parametryzację (2). Alternatywną techniką kwantowo-chemiczną rozwijaną ostatnio w kraju z myślą o zastosowaniach w modelowaniu układów o znaczeniu biologicznym jest przybliżona metoda wiązań walencyjnych (AVB), wykorzystywana do wyznaczania powierzchni energetycznych Borna-Oppenheimera (3). Pomimo dużego wzrostu szybkości i pojemności maszyn cyfrowych obliczenia nieempiryczne ograniczone były do lat dziewięćdziesiątych nadal do układów zawierających co najwyżej kilkanaście atomów. Wprowadzenie technik

bezpośrednich umożliwiło badanie cząsteczek zawierających kilkadziesiąt atomów (4). Prawdziwy przełom nastąpił jednak ostatnio wraz z upowszechnieniem teorii funkcjonałów gęstości oraz technik skalujących się liniowo (5). Duży wkład w rozwój aplikacji teorii funkcjonałów gęstości wnieśli również teoretycy wykształceni w Polsce. Przykładem ilustrującym aktualne możliwości obliczeniowe mogą być ostatnio uzyskane wyniki dla fragmentu RNA zawierającego 1026 atomów (6).

Bardzo ważnym działem wiedzy niezbędnej do opisu i przewidywania właściwości wszelkich form materii jest teoria oddziaływań międzycząsteczkowych, będąca obecnie jedną z niewielu polskich specjalności naukowych reprezentujących najwyższy poziom światowy (7,8). Badania rozwijane w Polsce od ponad trzydziestu lat, głównie w Pracowni Chemii Kwantowej Uniwersytetu Warszawskiego przez uczniów prof. Kołosa, były cytowane w literaturze ponad 10 000 razy. Badania te stanowią znakomity punkt wyjścia do wielu zastosowań w naukach biologicznych, ponieważ oddziaływania międzycząsteczkowe są m.in. odpowiedzialne za proces wzajemnego rozpoznawania się biomolekuł, przekazywania informacji oraz aktywność inhibicyjną lub katalityczną. Jednym z potencjalnych zastosowań teorii oddziaływań międzycząsteczkowych w biotechnologii może być, np. modelowanie i racjonalne projektowanie nowych inhibitorów i biokatalizatorów (9,10). Te ostatnie mogą charakteryzować się znacznie większą selektywnością i aktywnością w porównaniu z klasycznymi katalizatorami syntetycznymi.

2.2. Mechanika, dynamika molekularna i kwantowa

Najkompletniejszy opis struktury i dynamiki układów biomolekularnych umożliwiają modele teoretyczne oparte na metodach dynamiki molekularnej i kwantowej. Duży wkład w rozwój metodyki obliczeń w tym zakresie wnoszą prace prowadzone w Zakładzie Biofizyki i Interdyscyplinarnego Centrum Modelowania (ICM) Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie rozwinięto unikatową kwantowo-klasyczną metodę dynamiki molekularnej (QCMD) (11,12), służącą do symulacji kwantowych procesów zależnych od czasu. Warto dodać, że wykonana przez polskich autorów animacja reakcji katalizowanej przez fosfolipazę A₂ wybrana została do prezentacji w Smithsonian Institutions w USA. Oryginalna jest również metodyka badań prowadzonych na Uniwersytecie Toruńskim, gdzie stosując metodę lokalnie wzmocnionego próbkowania (LES) oraz schemat obliczania klasycznych ścieżek reakcji (SPW) (13) zbadano proces dyfuzji tlenu węgla, względnie tlenu wewnątrz hemowego białka globularnego (14). Duży wkład w rozwój pól siłowych wynika z długoletniej współpracy Pracowni Chemii Kwantowej Uniwersytetu Warszawskiego oraz University of California at San Francisco (15). Ograniczenia modeli opartych na klasycznych polach siłowych stosowanych dotąd powszechnie w mechanice i dynamice molekularnej (16), mogą być w niedalekiej przyszłości wyeliminowane, np. przez zastosowanie metody dynamiki kwantowej Car-Parinello do modelowania reakcji enzymatycznych (17). Z kolei w Zakładzie Modelowania Molekularnego na Politechnice Wrocławskiej rozwijana jest metoda różnicowej stabilizacji stanu przejściowego (DTSS) (18), umożliwiająca bezpośrednią analizę aktywności katalitycznej enzymów (9,10,19,20) oraz katalizatorów nieorganicznych (21), mogąca mieć zastosowanie w projektowaniu nowych biokatalizatorów.

2.3. Mezoskopowe techniki obliczeniowe

Modelowanie właściwości najbardziej złożonych biocząsteczek umożliwiają również metody mezoskopowe (11). Tak np. rozwiązania równań Poissona-Boltzmana rozwijane w ICM umożliwiają badanie efektywnych pól elektrostatycznych oraz równowag kwasowo-zasadowych w białkach (22,23), natomiast metody Lagranżowskio-kwaternionowe (LQMD) pozwalają na wykonywanie symulacji metoda dynamiki kwantowej w długich skalach czasowych. W ICM rozpoczęto również systematyczne badania w dziedzinie genomi. Należy podkreślić, że z uwagi na duże postępy w zakresie poznawania informacji genetycznej dotyczącej człowieka w ramach Human Genom Project, może to być jedna z najszybciej rozwijających się dziedzin badań. Opracowanie nowych metod analizy genetycznych baz danych może pozwolić na dotarcie do molekularnych podstaw wielu jednostek chorobowych i wprowadzenie nowych metod terapii i diagnostyki.

Inną bardzo intensywnie rozwijaną dziedziną przez polskich teoretyków w kraju i za granicą jest przewidywanie trójwymiarowej struktury białek na podstawie znajomości sekwencji aminokwasów w danej rodzinie (24-29). Oprócz licznych cytowań publikacji w tej dziedzinie (ponad 4000), istotnym wyrazem uznania są wysokie notowania wyników polskich autorów w międzynarodowych konkursach przewidywania struktury białek CASP organizowanych cyklicznie przez Livermore National Laboratory (30,31).

3. Zastosowania metod modelowania molekularnego w naukach biologicznych

Jednymi z najwcześniej podjętych w Polsce tematów teoretycznych dotyczących układów biologicznych były badania tautomerii zasad komplementarnych. Aktualnie najbardziej zaawansowane obliczenia kwantowo-chemiczne w tym zakresie prowadzone są w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Toruńskiego we współpracy z Jackson State University w USA (32,33), w ścisłym powiązaniu z badaniami polskich eksperymentatorów pracujących w kraju lub za granicą (34,35). Z kolei badania prowadzone metodami QCMD w Interdyscyplinarnym Centrum Modelowania (ICM) i Zakładzie Biofizyki Uniwersytetu Warszawskiego, ostatnio koncentrują się na mechanizmach fosforylacji przez kinazy białkowe (24,36), i fosfolipazy (12,37) oraz badaniu oddziaływań antybiotyków antracyklinowych z DNA (38). Badania białek transportowych krwi mające na celu wyjaśnienie procesu dyfuzji małych ligandów przez matryce białkowe oraz oddziaływania hormonów tarczycy z białkiem transportowym transtyretyna (39) prowadzone są w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Toruńskiego we współpracy z Medical Foundation w Buffalo, USA. W Uniwersytecie Gdańskim liczny zespół zajmuje się modelowaniem molekularnych mechanizmów działania hormonów neuroprzysadkowych oksytocyny (40) i wazopresyny (41), proteinaz cysteinowych (42), fosfataz białkowych Ser/Thr oraz badaniem mechanizmów kardiotoxyczności leków przeciwnowotworowych opartych na antrachinonie (43). Niezależnie rozpoczęto tam ostatnio kompleksowe prace nad modelowaniem złożonych struktur RNA metoda Majora i Cedegreena. Duży interdyscyplinarny zespół usytuowany w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie prowadzi kompleksowe badania dotyczące kompleksów białek z ligandami ciekłokrystalicznymi (44,45), mo-

gącymi m.in. mieć potencjalne zastosowanie jako nośniki leków w technice „immunotar-getingu”. Z kolei Zakład Biofizyki Uniwersytetu Jagiellońskiego specjalizuje się w modelowaniu błon komórkowych metodami dynamiki molekularnej (46,47) oraz kompleksów cytochromu C – NO (48). Kompleksowe badania ekspansji centrum wiążącego w białku transportującym lipidy w nasionach ryżu prowadzone są technikami NMR i dynamiki molekularnej w Instytucie Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie (49). W Instytucie Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Wrocławskiego prowadzone są analizy zmienności mutacyjnej inhibitorów proteinaz wykorzystujące modele przemian Markowa (50), natomiast w Instytucie Chemii prowadzone są teoretyczne badania nad zależnością kierunku biosyntezy białek od środowiska (51). Na Politechnice Łódzkiej prowadzone są natomiast teoretyczne i doświadczalne badania efektów izotopowych w reakcjach enzymatycznych (52).

Techniki modelowania molekularnego wykorzystywane są w poszukiwaniach nowych leków przeciwnowotworowych prowadzonych w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu we współpracy z Instytutem Farmakologicznym w Warszawie. W szczególności badania dotyczą związków interkalujących do DNA lub wiążących się selektywnie z mniejszą bruzdą helisy DNA (53). Ponadto w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie prace prowadzone nad lekami przeciwłękowymi (anksjolitycznymi) oraz przeciwnowotworowymi wspomagane są badaniami teoretycznymi (54,55). Z kolei na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego projektuje się nowe leki przeciwbólowe oparte na cyklicznych analogach enkefalin (56). Na Politechnice Wrocławskiej prowadzone są prace nad analizą aktywności inhibitorów aminopeptydazy leucylowej (10,20), projektowaniem nowych bardziej aktywnych związków metodą Boehma, oraz syntezą i badaniem aktywności biologicznej wobec enzymu (57). Ponadto we współpracy z Center for Advanced Research in Biotechnology w Rockville, USA prowadzone są metodą DTSS analizy mechanizmów reakcji enzymatycznych zachodzących w rybonukleazie A (58).

4. Kadra i wyposażenie zespołów badawczych w sprzęt i oprogramowanie

Prawie wszystkie wymienione zespoły mają w swoim składzie eksperymentatorów lub prowadzą intensywną współpracę z innymi zespołami doświadczalnymi. Ponadto wszystkie grupy od lat prowadzą intensywną współpracę z czołowymi ośrodkami zagranicznymi i nierzadko dysponują obok funduszy przydzielanych KBN, również grantami zagranicznymi, co świadczy o wysokim poziomie prowadzonych badań. Dzięki wieloletnim staraniom ICM i dotacjom przyznanych przez KBN, przedstawiciele tej dyscypliny od ponad 6 lat mają dostęp do profesjonalnego oprogramowania z dziedziny modelowania molekularnego (m.in. Molecular Simulations Inc., Tripos, AVS). Przedstawiciele tej dyscypliny tworzą ponadto dominującą grupę użytkowników regionalnych Centrów Sieciowo-Superkomputerowych (ICM, PCSS, WCSS, TASK i CYFRONET). Większość zespołów jest również wyposażona w zaawansowane stacje graficzne, głównie SGI.

5. Podsumowanie

Dzięki przełomowym postępom w zakresie wydajności obliczeń dla bardzo dużych układów molekularnych realne staje się szersze niż dotąd stosowanie technik modelowania molekularnego do rozwiązywania problemów współczesnej biotechnologii. Poważny dorobek szeregu polskich szkół naukowych z pogranicza chemii obliczeniowej i biologii molekularnej oraz stosunkowo dobre wyposażenie w sprzęt i oprogramowanie stwarza szansę rozwinięcia w kraju oryginalnych metod obliczeniowych oraz praktycznych zastosowań modelowania molekularnego w biotechnologii.

Większość zespołów prowadzących prace z zakresu modelowania molekularnego ściśle współpracuje z eksperymentatorami, czego najlepszym świadectwem są coraz liczniejsze doświadczalnie-teoretyczne granty KBN realizowane przez interdyscyplinarne zespoły badawcze, stanowiące ciągle ewenement w naszym kraju.

Autor dziękuje prof. Bogdanowi Lesyngowi i drowi hab. Maciejowi Gellerowi za uwagi i dyskusje. Praca była finansowana z grantu KBN 6 P04A 060 09.

Literatura

1. Schroedinger E., (1998), *Czym jest życie oraz umysł i materia*, Prószyński i s-ka, Warszawa.
2. Pullman B., (1964), *Electronic aspects of biochemistry*, Academic Press, New York.
3. Grochowski P., Lesyng B., Bala P., (1996), *Int. J. Quantum Chem.*, 60, 1143-1164.
4. Brode S., Horn H., Ehrig M., Moldrup D., Rice J. E., Ahlrichs R., (1983), *J. Comp. Chem.*, 430-448.
5. Head-Gordon M., (1996), *J. Phys. Chem.*, 100, 13213-13225.
6. Scuseria G. E., (1999), *J. Phys. Chem.*, 103, 4782-4790.
7. Jeziorski B., Szalewicz K., (1997), *Molecular interactions, from van der Waals to strongly bound complexes*, Ed. Scheiner S., 1, 3-43, Wiley, Chichester.
8. Szczeniak M. M., Chałasiński G., (1997), *Molecular interactions, from van der Waals to strongly bound complexes*, Ed. Scheiner S., 2, 45-79, Wiley, Chichester.
9. Sokalski W. A., (1991), *Theoretical Chemistry & Molecular Biophysics*, Eds. Beveridge D., Lavery R., 239-256, Adenine Press, Schenectady.
10. Sokalski W. A., Kędziński P., Grembecka J., Dziekoński P., Strasburger K., (1999), *Computational Molecular Biology*, Ed. Leszczyński J., 369-395, Elsevier, Amsterdam.
11. Lesyng B., McCammon J. A., (1993), *Pharmacology & Therapeutics*, 60, 149-167.
12. Bala P., Grochowski P., Lesyng B., McCammon J. A., (1996), *J. Phys. Chem.*, 100, 2535-2545.
13. Nowak W., (1997), *Molecular Modelling and Dynamics in Bioinorganic Systems*, Eds. Banci L., Comba P., 391-417, Kluwer, Dodrecht.
14. Nowak W., Czerminski R., Elber R., (1991), *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 5627.
15. Cieplak P., Cornell W. D., Bayly C., Kollman P., (1995), *J. Comp. Chem.*, 16, 1357-1377.
16. Roterman I. K., Gibson K. D., Scheraga H. A., (1989), *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 7, 391-419.
17. Rothlisberger U., Carloni P., (1999), *Int. J. Quantum Chem.*, 73, 209.
18. Sokalski W. A., (1985), *J. Mol. Catalysis*, 30, 395-410.
19. Sokalski W. A., Barak D., Shibata M., Rein R., (1991), *J. Mol. Evol.*, 33, 405-411.
20. Grembecka J., Kędziński P., Sokalski W. A., (1999), *Chem. Phys. Lett.*, 313, 385-392.
21. Dziekoński P., Sokalski W. A., Kassab E., Allavena E., (1998), *Chem. Phys. Lett.*, 288, 538-544.
22. Antosiewicz J., Błachut-Okrasińska E., Grycuk T., Briggs J. M., Wlodek S. T., Lesyng B., McCammon J. A., (1999), *Computational Molecular Dynamics: Challenges, Methods, Ideas, Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, Eds. Deuffhard P., Hermans J., Leimkuhler B., Mark A. E., Reich S., Skeel R. D., 4, 176-196, Springer Verlag, Berlin.
23. Trylska J., Antosiewicz J., Geller M., Hodge C. N., Klabe R. M., Head M. S., Gilson M. K., (1999), *Protein Science*, 8, 180-195.
24. Piela L., Kostrowicki J., Scheraga H. A., (1989), *J. Phys. Chem.*, 93, 3339-3346.

25. Koliński A., Skolnick J., (1994), *Proteins Struct. Funct. Gen.*, 18, 338-352.
26. Godzik A., Kolinski A, Skolnick J., (1992), *J. Mol. Biol.*, 227, 227-238.
27. Liwo A., Lee J., Ripoll D. R., Pillardy J., Scheraga H. A., (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 5482-5485.
28. Ginalski K., Lesyng B., Sowadski J., Wojciechowski M., (1997), *Acta Biochim. Polon.*, 44, 557-564.
29. Olszewski K. A., Yan L., Edwards D. J., (1999), *Theor. Chim. Acc.*, 111, 57.
30. Third Community Wide Experiment on the Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction: [http:// predictioncenter.llnl.gov/casp/Casp3.html](http://predictioncenter.llnl.gov/casp/Casp3.html)
31. Olszewski K. A., Yan L., Edwards E., Yeh T., (2000), *Comp & Chem.* (w druku).
32. Kwiatkowski J. S., Leszczyński J., (1997), *Int. J. Quantum Chem.*, 61, 453-465.
33. Kwiatkowski J. S., Leszczyński J., (1996), *J. Phys. Chem.*, 100, 941-953.
34. Lapinski L., Nowak M. J., Kwiatkowski J. S., Leszczyński J., (1999), *J. Phys. Chem., A*, 103, 280-288.
35. Szczepaniak K., Person W. B., Leszczyński J., Kwiatkowski J. S., (1998), *Pol. J. Chem.*, 52, 402-420.
36. Błachut-Okraśńska E., Lesyng B., Briggs J. H., McCammon J. A., Antosiewicz J. M., (1999), *Eur. Biophys. J.*, 28, 457-467.
37. Bała P., Grochowski P., Lesyng B., McCammon J. A., (1998), *Ber. Buns. Ges. Phys. Chem. Chem. Phys.*, 102, 580-586.
38. Rudnicki W., Kurzepa M., Szczepanik T., Priebe W., Lesyng B., (1999), *Acta Biochim. Polon.*, (w druku).
39. Nowak W., Wojtczak A., Cody V., (1999), *Int. J. Chem.*, 2, 1-26.
40. Kazmierkiewicz R., Czaplewski C., Lammek B., Ciarkowski J., (1997), *J. Comp-Aided Mol. Des.*, 11, 9-20.
41. Czaplewski C., Pasenkiewicz-Gierula M., Ciarkowski J., (1999), *J. Receptor Sig. Transduct. Res.*, 19, 355-367.
42. Czaplewski C., Grzonka Z., Jaskólski M., Kasprzykowski F., Kozak M., Politowska E., Ciarkowski J., (1999), *Bioch. Biophys. Acta*, 1431, 290-305.
43. Liwo A., Jeziorek D., Ossowski T., Groth M., (1998), *Internet J. Chem.*, 1, 13.
44. Stopa B., Konieczny L., Piekarska B., Roterman I., Rybarska J., Skowronek M., (1999), *Biochimie*, 79, 23-26.
45. Skowronek M., Stopa B., Konieczny L., Rybarska J., Szneler E., Bakalarski G., Roterman I., (1998), *Biopolymers*, 46, 267-281.
46. Pasenkiewicz-Gierula M., Takaoka Y., Miyagawa H., Kitamura K., Kusumi A., (1997), *J. Phys. Chem.*, 101, 3677-3691.
47. Pasenkiewicz-Gierula M., Takaoka Y., Miyagawa H., Kitamura K., Kusumi A., (1999), *Biophys. J.*, 76, 1228-1240.
48. Turyna B., Osyczka A., Kostrzewa A., Blicharski W., Enchild J. J., Froncisz W., (1998), *Biochim. Biophys. Acta*, 1386, 50-58.
49. Poznański J., Sodano P., Suh S. W., Lee J. Y., Ptak M., Vovelle F., (1999), *Eur. J. Biochem.*, 259, 692-708.
50. Leluk J., (1998), *Comp & Chem.*, 22, 123-131.
51. Mróz I., Latajka Z., (1997), *J. Theor. Biol.*, 189, 151-158.
52. Lewandowicz A., Jemielity J., Kańska M., Zoń J., Paneth P., (1999), *Arch. Biochem. Biophys.*, 370, 216-221.
53. Kaczmarek L., Peczyńska-Czoch W., Osiadacz J., Mordarski M., Sokalski W. A., Boratyński J., Marcinkowska E., Glazman-Kusnierczyk H., Radzikowski C., (1999), *Bioorg. & Med. Chem.*, (w druku).
54. Chilmłończyk Z., Leś A., Woźniakowska A., Cybulski J., Koziół A. E., Gdaniec M., (1995), *J. Med. Chem.*, 38, 1701-1710.
55. Glice M., Leś A., Bajdor K., (1998), *J. Mol. Struct.*, 450, 141-153.
56. Filipek S., Pawlak D., (1999), *Internet J. Chem.*, 2, 1-35.
57. Grembecka J., Sokalski W. A., Kafarski P., (2000), *J. Comp.-Aided Drug Design*, (w druku).
58. Kędziński P., Sokalski W. A., Krauss M., (2000), *J. Comp. Chem.*, (w druku).