

**ПРОБЛЕМА ПРЕДСКАЗАНИЯ СТРУКТУРЫ ПРОТЕИНА:
ФОРМАЛИЗАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КВАТЕРНИОНОВ**

Ключевые слова: свертывание протеина, третичная структура молекулы белка, дискретные решетки, кватернионы.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время одной из самых важных и исследуемых проблем в вычислительной биологии является задача прогнозирования третичной структуры молекулы белка, именуемая еще задачей о свертывании протеина. Эта структура играет ключевую роль в определении функциональных свойств протеинов и является источником информации, важной для получения фундаментальных и прикладных результатов в различных сферах науки и технологий, среди которых биоинформатика, медицина, фармацевтика, вычислительная геометрия, нанотехнологии.

Суть проблемы предсказания третичной структуры заключается в том, чтобы, исходя из линейной последовательности элементов, составляющих молекулу, определить ее пространственную форму. Для решения этой проблемы используют известные экспериментальные подходы (рентгенокристаллографию, магнитно-резонансную спектроскопию), однако они не только дорогостоящие и длительные, но и не всегда позволяют на практике получать удовлетворительные результаты. Поэтому в последние годы при изучении структуры молекул широко применяют математические методы исследований.

Наиболее изучена биофизическая NP-модель свертывания протеина, предложенная К. Диллом в 1985 г.: ищется структура молекулы, минимизирующая энергетический потенциал [1–3]. Математическим решением задачи является некоторая неразрывная двумерная или трехмерная кривая без самопересечений. Подавляющее большинство известных моделей структуры белка дискретны, поскольку форма молекулы представляется в виде пути в некоторой дискретной решетке. Важно отметить, что даже при существенных упрощениях химико-биологических свойств белка при математическом моделировании возникают оптимизационные задачи, которые относятся к NP-сложным [4].

Чаще всего для упрощения модели рассматриваются двумерные или трехмерные кубические решетки [5–11], хотя в контексте данной проблемы они имеют недостатки. При переходе к более сложным решеткам возникает необходимость закодировать путь в виде некоторого математического объекта, максимально отображающего его характеристики, среди этих объектов и будет осуществляться поиск с помощью различных алгоритмов оптимизации.

Важным условием успешного применения методов моделирования пространственной структуры белка является выбор адекватного математического аппарата для формального описания задачи. В настоящей статье кратко изложены принципы, на которых основана модель Дилла. Приведены свойства решеток как математических объектов, в частности, инвариантность относительно переносов и вращений, а также соседство узлов.

Предложены два подхода к кодировке путей в трехмерных решетках, имеющие различные свойства при их построении и использовании в алгоритмах пред-

сказания структуры белка. Особое внимание уделено применению аппарата кватернионов для построения q -кодировок.

МОДЕЛЬ ДИЛЛА

Молекулы белка состоят из аминокислот последовательно связанных пептидной связью. Цепочку аминокислот называют первичной структурой протеина. При взаимодействии внутри молекулы формируются водородные связи, в результате которых части цепи сворачиваются в пространственные структуры: α -спирали, β -листы и другие фрагменты, составляющие вторичную структуру белка [12, 13]. Далее из этих элементов формируется некоторая пространственная форма — третичная структура белка. Все аминокислоты в зависимости от своих свойств делятся на два класса: гидрофобные и полярные. При сворачивании молекулы в полярной среде (воде) полярные аминокислоты перемещаются на поверхность молекулы, а гидрофобные — вовнутрь. Между близко расположенными гидрофобными аминокислотами возникают гидрофобные связи, именно они играют главную роль при формировании третичной структуры протеина. Связи, существующие внутри молекулы, определяют ее энергию. Согласно термодинамической гипотезе белок принимает ту структуру, которая минимизирует его свободную энергию. Эту структуру называют нативной конформацией.

При изучении белка пользуются догмой «последовательность–структура–функциональность». Имеется в виду, что функции белка напрямую зависят от его формы в пространстве, которая в свою очередь однозначно определяется его первичной структурой [12]. Однако существуют также и белки-конформеры, которым присущи две нативные конформации. Обычно в таких случаях их энергия отличается незначительно.

Под задачей прогнозирования третичной структуры белка понимают определение его формы в пространстве по заданной последовательности аминокислот. Методы ее решения делятся на два класса: статистические и *de novo*. Статистические методы базируются на том, что похожие части первичной последовательности сворачиваются в похожие трехмерные формы. Анализируется база данных известных белков на схожесть с заданным, в результате чего строится третичная структура. С помощью такого подхода можно достичь удовлетворительной точности, но проблема в том, что далеко не для всех первичных последовательностей удастся найти им подобные. В таких случаях применяются методы *de novo*, не использующие дополнительной информации, кроме первичной структуры, и ставится задача минимизации энергии.

Именно к методам *de novo* относится гидрофобно-полярная модель Дилла. В ней первичная структура белка задается последовательностью $S = \xi_1 \xi_2 \dots \xi_n$, $\xi_i \in \{H, P\}$ $i = \overline{1, n}$, где H, P — гидрофобная и полярная аминокислоты соответственно, n — количество аминокислот в молекуле. Третичная структура представляется как путь без самопересечений соответствующей длины в определенной дискретной решетке. В каждом узле пути последовательно располагаются аминокислотные остатки. Считается, что между гидрофобными остатками, расположенными в соседних узлах (но не соседних в первичной последовательности), возникают гидрофобные связи. Энергия структуры — количество связей в ней со знаком минус. Ставится задача найти структуру с минимальной энергией. Более формально, если аминокислоте ξ_i в структуре S соответствует узел $U(\xi_i)$, энергия определяется по формуле

$$E(S) = - \sum_{1 \leq i < j \leq n} I(U(\xi_i), U(\xi_j)) h(\xi_i) h(\xi_j),$$

где

$$I(U_1, U_2) = \begin{cases} 1, & \text{если узлы } U_1 \text{ и } U_2 \text{ соседние,} \\ 0 & \text{в противном случае;} \end{cases}$$

$$h(\xi) = \begin{cases} 1, & \text{если } \xi = H, \\ 0, & \text{если } \xi = P. \end{cases}$$

РЕШЕТКИ

Термин «решетка» используется в различных областях математики. В теории групп решетка L в евклидовом пространстве \mathbb{R}^n определяется как дискретная подгруппа \mathbb{R}^n [14]. Ее можно представить как множество векторов $L = \left\{ \sum_{i=1}^m a_i e_i \mid a_i \in \mathbb{Z} \right\}$, где $B = \{e_1, e_2, \dots, e_m\} \subseteq \mathbb{R}^n$ — некоторый базис, а \mathbb{Z} —

множество целых чисел. Отметим, что различные базисы могут порождать одинаковые решетки. Далее рассмотрим решетки в трехмерном евклидовом пространстве, их элементы назовем узлами.

Будем говорить, что решетка инвариантна относительно отображения $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, если для любых $v \in L$ выполняется $f(v) \in L$. Поскольку решетка является подгруппой в \mathbb{R}^n , она инвариантна относительно параллельного переноса на любой вектор $v \in L$.

Соседство в решетке. Для формализации понятия пути в решетке необходимо ввести понятие соседства между узлами. Для этого следует задать бинарное отношение соседства $R \subseteq L \times L$: узел $v \in L$ будет соседним с узлом $u \in L$ тогда и только тогда, когда $(u, v) \in R$. Соседство в решетке инвариантно относительно отображения $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, если решетка инвариантна относительно f и для двух соседних узлов $u, v \in L$ соседними также являются узлы $f(u)$ и $f(v)$. Если отношение соседства инвариантно относительно параллельного переноса на любой вектор $v \in L$, то его можно определить с помощью некоторого множества векторов соседства $V = \{v_1, \dots, v_s\} \subseteq L$: узел $c_1 \in L$ будет соседним с узлом $c_2 \in L$ тогда и только тогда, когда $c_1 - c_2 \in V$. И наоборот, если соседство задано описанным образом, оно инвариантно относительно параллельного переноса на любой вектор $v \in L$. Чтобы отношение соседства было симметричным, должно выполняться условие $v \in V \Rightarrow -v \in V$.

Путем длины m в решетке L с соседством R будем называть последовательность $c_{(m)} = c_1 c_2 \dots c_m$ такую, что $c_i \in L$, $i = 1, m$, и выполняется условие $(c_i, c_{i+1}) \in R$, $i = 1, m-1$ (условие связности). Отметим, что путь не содержит самопересечений, если из условия $c_i = c_j$ следует, что $i = j$, $i, j = 1, m$.

КОДИРОВКИ

При решении задач комбинаторной оптимизации, пространством решений которых являются пути в некоторой дискретной решетке, часто бывает неэффективно представлять путь непосредственно в виде последовательности координат узлов решетки, поскольку не каждая такая последовательность удовлетворяет условию связности пути. Альтернативным представлением могут служить другие способы кодировки путей.

Пусть \mathbb{N} — множество натуральных чисел. Под кодировкой пути $c_1 c_2 \dots c_m$, обозначенной $\text{Enc}(c_1 c_2 \dots c_m) = s_1 s_2 \dots s_k$, далее будем понимать последователь-

ность $s_1 s_2 \dots s_{m+p}$, $s_i \in S$, $i = \overline{1, m+p}$, где S — некоторый алфавит кодировки, а $p \in \mathbb{Z}$ — параметр кодировки, если выполняются следующие условия:

- для любых $m \in \mathbb{N}$ и $s_1, s_2, \dots, s_{m+p} \in S$ существуют $c_1, c_2, \dots, c_m \in L$ такие, что справедливо равенство $\text{Енс}(c_1 c_2 \dots c_m) = s_1 s_2 \dots s_{m+p}$;
- если $\text{Енс}(c_1 c_2 \dots c_m) = s_1 s_2 \dots s_{m+p}$, то $\text{Енс}(c_1 c_2 \dots c_m c_{m+1}) = s_1 s_2 \dots s_{m+p} s_{m+p+1}$.

Кодировка инвариантна относительно отображения $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, если решетка и отношение соседства в ней инвариантны относительно f , и для любых $m \in \mathbb{N}$, $c_1, c_2, \dots, c_m \in L$ из условия $\text{Енс}(c_1 c_2 \dots c_m) = s_1 s_2 \dots s_{m+p}$ следует, что $\text{Енс}(f(c_1) f(c_2) \dots f(c_m)) = s_1 s_2 \dots s_{m+p}$.

Кодировка разбивает множество путей в решетке на классы эквивалентности: пути $c_1 c_2 \dots c_m$ и $c'_1 c'_2 \dots c'_m$ относятся к одному классу тогда и только тогда, когда $\text{Енс}(c_1 c_2 \dots c_m) = \text{Енс}(c'_1 c'_2 \dots c'_m)$.

Абсолютная кодировка. Определенную по формуле

$$\text{Енс}_{abs}(c_1 c_2 \dots c_m) = (c_2 - c_1)(c_3 - c_2) \dots (c_m - c_{m-1}) \quad (1)$$

кодировку назовем абсолютной. Ее алфавит — это все множество V , а значение параметра $p = -1$. Можно показать, что абсолютная кодировка инвариантна относительно параллельного переноса на любой вектор $v \in L$ и разбивает множество путей на классы эквивалентности, внутри которых элементы равны с точностью до параллельного переноса.

Абсолютную кодировку удобно использовать для решения задач, если в путях не важны координаты начальной точки. Преимущество применения абсолютной кодировки перед последовательностью координат узлов состоит в том, что автоматически выполняется условие связности пути.

Применение кватернионов в задачах предсказания структуры протеина. В дальнейшем для описания процесса вращения будем использовать понятие кватернионов. Приведем основные сведения [15], которые понадобятся для формализации рассматриваемой проблемы.

Поле кватернионов \mathbb{H} — это множество пар вида (a, \vec{u}) , где $a \in \mathbb{R}$ и $\vec{u} \in \mathbb{R}^3$ с операциями сложения и умножения, определенными следующим образом:

$$\begin{aligned} (a, \vec{u}) + (b, \vec{v}) &= (a + b, \vec{u} + \vec{v}), \\ (a, \vec{u})(b, \vec{v}) &= (ab - \vec{u} \cdot \vec{v}, a\vec{v} + b\vec{u} + \vec{u} \times \vec{v}). \end{aligned}$$

Здесь точкой обозначено скалярное произведение, а символом \times — векторное.

Норма кватерниона $q = (\omega, (x, y, z))$ естественным образом определяется как $\|q\| = \sqrt{\omega^2 + x^2 + y^2 + z^2}$. Кватернионом, сопряженным с заданным кватернионом $q = (\omega, (x, y, z))$, называется кватернион $q^* = (\omega, -(x, y, z))$.

Формула для вычисления обратного по умножению кватерниона будет иметь вид

$$q^{-1} = \frac{q^*}{\|q\|^2}.$$

Трехмерный вектор $\vec{v} \in \mathbb{R}^3$ можно рассматривать как кватернион $(0, \vec{v})$. Пусть $q = (\omega, \vec{u})$ — кватернион с единичной нормой, а $\vec{v} \in \mathbb{R}^3$. Тогда результат вращения вектора \vec{v} вокруг оси \vec{u} на угол $\alpha = 2 \arccos \omega$ можно представить в виде произведения $q \vec{v} q^{-1}$.

Построение q -кодировки. Рассмотрим трехмерную решетку L с множеством векторов соседства V , для которой выполняется следующее свойство: если $\bar{v} \in V$ — некоторый фиксированный вектор, то

$$\forall v' \in V \exists q_{v'} \in \mathbb{H}: (\forall v \in V q_{v'} v q_{v'}^{-1} \in V) \wedge (q_{v'} v' q_{v'}^{-1} = \bar{v}). \quad (2)$$

Если обозначить $Q_V = \{Q(v) | v \in V\}$, то можно показать, что такие решетки инвариантны относительно поворотов, заданных кватернионами $q \in Q_V$.

В двухмерном случае, кроме абсолютной, применяется относительная кодировка, в которой положение следующей аминокислоты задается относительно предыдущей [7]. Используя понятие кватернионов, построим процедуру, которая по абсолютной кодировке пути будет конструировать его кодировку Eps_q , и назовем ее q -кодировкой. Отметим, что q -кодировка является аналогом относительной кодировки, используемой в решетках на плоскости, в трехмерном случае.

Зафиксируем некоторый вектор соседства $a_0 \in V$. Из условия (2) следует, что существует функция $Q: V \rightarrow Q_V$ такая, что для всех $a \in V$ выполняется равенство $Q(a)a_0Q(a)^{-1} = a$, причем в качестве $Q(a_0)$ выберем тождественный кватернион, т.е. описывающий нулевой поворот $Q(a_0) = (0, (0, 0, 1))$. Докажем следующее утверждение.

Утверждение. Если $q \in Q_V$, то $Q(qa_0q^{-1}) = q$.

Доказательство. Из условия $q \in Q_V$ следует, что существует такой вектор $v \in V$, для которого $Q(v) = q$ и одновременно $qa_0q^{-1} = v$. Тогда, подставив второе равенство в первое, получим искомое утверждение. Доказательство завершено.

Пусть теперь задана абсолютная кодировка пути $a_1a_2\dots a_{m-1} = \text{Eps}_{abs}(c_1c_2\dots c_m)$, вычисленная по формуле (1). Построим q -кодировку $r_1r_2\dots r_{m-2} = \text{Eps}_q(c_1c_2\dots c_m)$, $r_i \in Q_V$ по следующим правилам:

$$r_0 = Q(a_1);$$

$$r_k = Q(r_{k-1}^{-1}r_{k-2}^{-1}\dots r_0^{-1}a_{k+1}r_0r_1\dots r_{k-1}), \quad k = \overline{1, m-2}.$$

Из приведенной схемы выведем также обратную: по заданной q -кодировке $r_1r_2\dots r_{m-2}$ построим путь $c_1c_2\dots c_m$ такой, что $r_1r_2\dots r_{m-2} = \text{Eps}_q(c_1c_2\dots c_m)$.

Теорема 1. Если $a_1 = a_0$ и $a_k = r_1r_2\dots r_{k-1}a_0r_{k-1}^{-1}\dots r_2^{-1}r_1^{-1}$, $k = \overline{2, m-1}$, то кодировка $r'_1r'_2\dots r'_{m-2}$, которая соответствует абсолютной $a_1a_2\dots a_{m-1}$, равна $r_1r_2\dots r_{m-2}$.

Доказательство. Действительно, имеем

$$r'_0 = Q(a_1) = Q(a_0) = (0, (0, 0, 1));$$

$$r'_1 = Q(r_0^{-1}a_2r_0) = Q(r_0^{-1}r_1a_0r_1^{-1}r_0) = Q(r_1a_0r_1^{-1}) = r_1.$$

Далее воспользуемся методом математической индукции. Пусть $r_t = r'_t$ для всех $t = \overline{1, k}$. Покажем, что $r_{k+1} = r'_{k+1}$:

$$r'_{k+1} = Q(r_k^{-1}r_{k-1}^{-1}\dots r_0^{-1}a_{k+2}r_0r_1\dots r_k) =$$

$$= Q(r_k^{-1}r_{k-1}^{-1}\dots r_0^{-1}r_1r_2\dots r_{k+1}a_0r_{k+1}^{-1}r_k^{-1}\dots r_1^{-1}r_0r_1\dots r_k) = Q(r_{k+1}a_0r_{k+1}^{-1}) = r_{k+1}.$$

Таким образом определено, как из q -кодировки получить абсолютную, из которой, в свою очередь, можно получить последовательность узлов пути, воспользовавшись формулой (1).

Теорема доказана.

Докажем одно из важных свойств относительной кодировки.

Теорема 2. Поворот пути, заданного абсолютной кодировкой $a_1 a_2 \dots a_{m-1}$ при условии, что $a_1 = a_0$, описанный кватернионом $q \in Q_V$, не меняет его кодировки.

Доказательство. Пусть $r_1 r_2 \dots r_{m-2}$ — q -кодировка, которая соответствует абсолютной $a_1 a_2 \dots a_{m-1}$ такой, что $a_1 = a_0$, $a_k = r_1 r_2 \dots r_{k-1} a_0 r_{k-1}^{-1} \dots r_2^{-1} r_1^{-1}$, $k = 2, m-1$. Рассмотрим некоторый кватернион $q \in Q_V$ и определим, какой будет q -кодировка для пути, полученного в результате поворота, соответствующего кватерниону q . Обозначим

$$a_1' = q a_1 q^{-1} = q a_0 q^{-1},$$

$$a_k' = q a_k q^{-1} = q r_1 r_2 \dots r_{k-1} a_0 r_{k-1}^{-1} \dots r_2^{-1} r_1^{-1} q^{-1}, \quad k = 2, m-1.$$

Построим относительную кодировку для $a_1' a_2' \dots a_{m-1}'$:

$$r_0' = Q(a_1) = Q(q a_0 q^{-1}) = q,$$

$$r_1' = Q(r_0^{-1} a_2' r_0) = Q(q^{-1} a_2' q) = Q(q^{-1} q a_2 q^{-1} q) = Q(a_2) = Q(r_0^{-1} a_2 r_0) = r_1.$$

Далее, допустим, что $r_t = r_t'$ для всех $t = \overline{1, k}$ и методом математической индукции покажем, что $r_{k+1}' = r_{k+1}$:

$$r_{k+1}' = Q(r_k'^{-1} r_{k-1}'^{-1} \dots r_0'^{-1} a_{k+2}' r_0' r_1' \dots r_k') =$$

$$= Q(r_k^{-1} r_{k-1}^{-1} \dots r_1^{-1} q^{-1} q a_{k+2} q^{-1} q r_1 \dots r_k) = Q(r_k^{-1} r_{k-1}^{-1} \dots r_1^{-1} a_{k+2} r_1 \dots r_k) =$$

$$= Q(r_k^{-1} r_{k-1}^{-1} \dots r_1^{-1} r_0^{-1} a_{k+2} r_0 r_1 \dots r_k) = r_{k+1}.$$

Таким образом, q -кодировкой, которая соответствует абсолютной $a_1' a_2' \dots a_{m-1}'$, будет $r_1' r_2' \dots r_{m-2}' = r_1 r_2 \dots r_{m-2}$.

Теорема доказана.

Как следствие, в задачах комбинаторной оптимизации, где важна форма пути, а не его расположение, использование q -кодировки разрешает сузить пространство вариантов решений, что позволяет уменьшить время поиска в нем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В задачах комбинаторной оптимизации, пространством решений которых являются пути в некоторой дискретной решетке, можно использовать различные способы представления пути в виде математического объекта. Целесообразность выбора того или иного представления зависит от особенностей задачи. Абсолютная кодировка проще в вычислительном аспекте и различает пути с точностью до параллельного переноса. Предложенная q -кодировка хранит информацию о форме пути, но не о его положении в пространстве, в результате чего имеет преимущества при использовании в алгоритмах решения задачи прогнозирования третичной структуры протеина таких например, как иммунные алгоритмы или алгоритмы оптимизации муравьиными колониями [6–8, 16, 17]). Использование кватернионов позволяет строить q -кодировки в трехмерных решетках, при этом существенно снижается трудоемкость вычислительных процедур, использованных ранее [18], что позволяет уменьшить и трудоемкость алгоритмов решения задачи.

Предложенные кодировки можно использовать не только в алгоритмах моделирования и прогнозирования структуры белковых молекул, но и при решении

других задач, в которых возникает необходимость исследования пространства трехмерных кривых, заданных в дискретной решетке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dill K. A. Theory for the folding and stability of globular proteins // *Biochemistry*. — 1985. — N 24(6). — P. 1501–1509.
2. Principles of protein folding — a perspective from simple exact models / K. Dill, S. Bromberg, K. Yue et al. // *Protein Sci.* — 1995. — N 4. — P. 561–602.
3. The protein folding problem / K.A. Dill, S. Banu Ozkan, M. Scott Shell, T.R. Weikl // *Ann. Rev. Biophysics*. — 2008. — N 37. — P. 289–316.
4. On the complexity of protein folding / P. Crescenzi, D. Goldman, C. Papadimitriou et al. // *J. Comput. Biology*. — 1998. — N 5(3). — P. 423–465.
5. Istrail S., Lam F. Combinatorial algorithms for protein folding in lattice models: a survey of mathematical results // *Commun. Inf. Syst.* — 2009. — N 9(4). — P. 303–345.
6. An immune algorithm for protein structure prediction on lattice models / V. Cutello, G. Nicosia, M. Pavone, J. Timmis // *IEEE Trans. Evol. Comput.* — 2007. — N 11(1). — P. 101–117.
7. Shmygelska A., Hoos H. An ant colony optimisation algorithm for the 2D and 3D hydrophobic polar protein folding problem // *BMC Bioinformatics*. — 2005. — N 6(30). — P. 30–52.
8. Fidanova S., Lirkov I. Ant colony system approach for protein folding // *Int. Conf. Multiconf. Comput. Sci. and Inform. Techn.* — 2008. — P. 887–891.
10. Greenberg H., Hart W., Lancia G. Opportunities for combinatorial optimization in computational biology // *INFORMS J. Comput.* — 2004. — N 16(3). — P. 211–231.
9. Wei W., Yanlin T. A new algorithm for 2D hydrophobic-polar model: An algorithm based on hydrophobic core in square lattice // *Pak. J. Biol. Sci.* — 2008. — N 11. — P. 1815–1819.
11. Festa P. Optimization problems in molecular biology: A survey and critical review // *Int. Math. Forum*. — 2008. — 3, N 6. — P. 269–289.
12. Anfisen C.B., Edsall J.T., Richards F.M. *Advances in protein chemistry*. — London: Acad. Press, 1965. — 369 p.
13. Гупал А.М., Сергиенко И.В. *Оптимальные процедуры распознавания*. — Киев: Наук. думка, 2008. — 232 с.
14. Conway J.H., Sloane N.J. *A Sphere packings, lattices and groups*. — New York: Springer-Verlag, — 1998. — 703 p.
15. Kuipers J.B. *Quaternions and rotation sequences*. — Princeton: Princeton Univ. Press, 1999. — 391 p.
16. On discrete models and immunological algorithms for protein structure prediction / V. Vincenzo Cutello, G. Morelli, G. Nicosia et al. // *Nat. Comput.* — 2011. — N 10. — P. 91–102.
17. Гуляницкий Л.Ф., Рудык В.А. Анализ алгоритмов прогнозирования третичной структуры протеина на базе метода оптимизации муравьиными колониями // *Problems of Computer Intellectualization* (Eds. V. Velichko, O. Voloshin, K. Markov). — Kiev-Sofia: V.M. Glushkov Inst. of Cybernetics, ITHEA, 2012. — P. 152–159.
18. Рудык В.А. Представление структуры белка в трехмерных дискретных решетках произвольного типа // *Теорія оптимальних рішень*. — 2011. — № 10. — С. 38–47.

Поступила 24.01.2013