

תעלומת קיפול החלבון

שמחה סרבניק ובוריס חיימוב¹

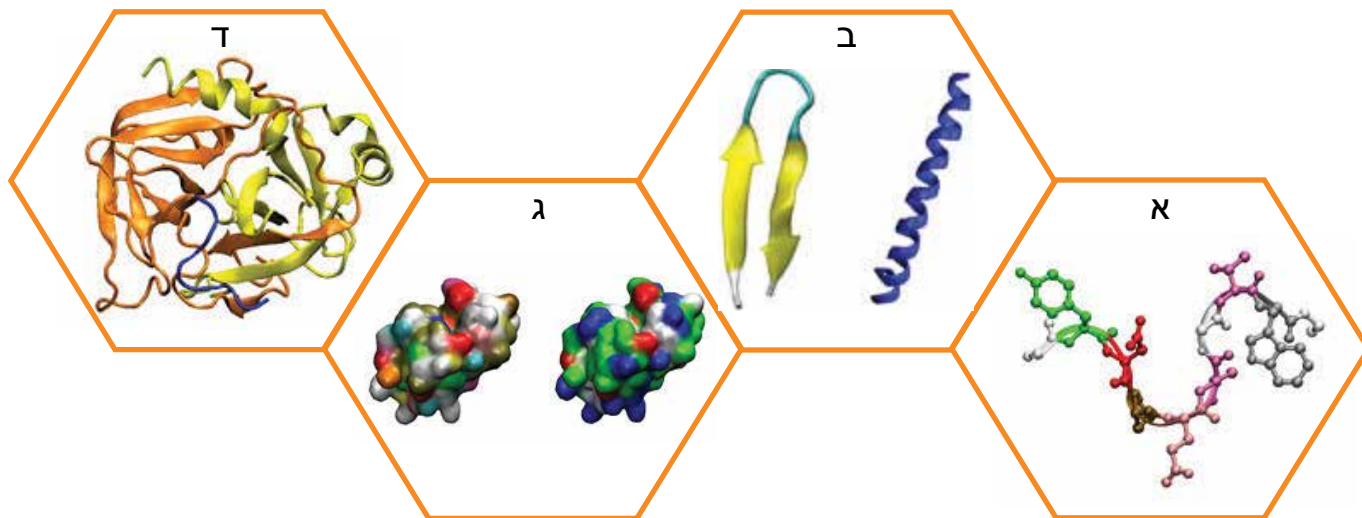
העשרים. בתקופה זו פאולינג ועמיתיו גילו את שני המבנים הבסיסיים המצויים בחלבונים: סליל אלפא ומשטח בטא (Pauling and Corey 1951a; Pauling and Corey 1951b; Pauling, Corey, and Branson 1951). תחילה גילוי זה הוביל לזינוק בהבנת מבנה החלבון (Murzin et al. 1995) ותפקידו (Rosenbaum, Rasmussen, and Kobilka 2009), ובשלב מאוחר יותר תרם הגילוי להבנת האופן שבו החלבונים מתקפלים (Dill and MacCallum 2012) ולעיצוב חלבונים מלאכותיים חדשים (Khoury et al. 2014).

חלבונים הם למעשה פולימרים ביולוגיים המורכבים משרשראות לינאריות של חומצות אמינו (חומצות אמינו) המקופלות למבנים תלת-ממדיים ייחודיים (!) המאפשרים להם לתפקד. נהוג לחלק את מבנה החלבון לארבע רמות ארגון: מבנה ראשוני, מבנה שניוני, מבנה שלישוני ומבנה רביעוני (ראו איור 1).

חלבונים הם מכונות ביולוגיות בגדלים מולקולריים המשתתפות כמעט בכל תהליך ביולוגי. דוגמאות לתהליכים אלו הן: (א) תעבורת מולקולות חמצן מן הריאות לאיברים השונים ומולקולות פחמן דו-חמצני מן האיברים לריאות; (ב) חילוץ וניצול אנרגיה ממולקולות דוגמת הגלוקוז; (ג) קליטה והמרה של מידע קולי וחזותי לאותות ביו-חשמליים; (ד) סינתזה של פולימרים ביולוגיים דוגמת ה-DNA ועוד. החלבונים נוצרים כשרשראות לינאריות בתהליך הביוסינתזה, וברגע שהשרשראות הלינאריות מוכנות, הן מתקפלות במהירות לצורה תלת-ממדית ייחודית וייעודית לכל חלבון. כיצד החלבונים מצליחים להתקפל במהירות לצורתם הייעודית? שאלה זו מהווה תעלומה מדעית שעדיין לא נמצא לה פתרון.

הבנת מבנה החלבון והאופן שבו הוא מתקפל מהווים מוקדי עניין במעבדות מחקר מובילות מסביב לעולם זה חמישים שנה. התחום העוסק בהבנת מבנה החלבון הוא תחום הביולוגיה המבנית אשר החל את דרכו באמצע המאה

1. הפקולטה להנדסה כימית ע"ש וולפסון, הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל



איור 1. ארבע רמות ארגון של חלבונים. (א) המבנה הראשוני: רצף של חומצות אמינו שנקבע ברמה הגנטית. הצבעים השונים מייצגים חומצות אמינו שונות. (ב) המבנה השניוני: מבנים שנוצרים עקב היווצרות קשרי מימן בשלד החלבון. הקריסטורות מייצגות סליל אלפא מימן ומשטח בטא משמאל. (ג) המבנה השלישוני: חלבון המורכב מפוליפפטיד (מקטע של חומצות אמינו) בודד המקופל לצורתו התלת-ממדית הייעודית. באיור מוצגות חומצות האמינו שנמצאות על פני השטח של חלבון הליזוזים. משמאל הצבעים השונים מייצגים חומצות אמינו שונות, ומימין הצבעים מייצגים את סוג חומצת האמינו: בסיסי - כחול, חומצי - אדום, קוטבי - ירוק, הידרופובי - לבן. (ד) המבנה הרביעוני: החלבון כימוטריפסין מורכב ממספר פוליפפטידים המקופלים יחדיו לצורתו התלת-ממדית הייעודית של החלבון.

המהוות את אבני הבניין, הוא שקובע את המבנה הייעודי של החלבון. חיזוי קיפול חלבונים אינו רק בעיה קשה המתמודדת עם השאלה כיצד הטבע מוצא קיפול תלת- ממדי ייחודי מתוך רצף ליניארי של מספר מוגבל של אבני הבניין; היכולת לחזות את המבנה המקופל ואת מנגנון קיפול החלבונים תתרום להבנה של קיפול לא תקין של חלבונים, המוביל לפרוטאופיה (או הפרעות הסתגלותיות של החלבון). קבוצה זו של מחלות היא תוצאה של חלבונים שאינם מקופלים כראוי, על כן תפקודם נפגע והם עלולים להיות רעילים לסביבתם. חלק מהמחלות הפרוטאופתיות השכיחות יותר כוללות את מחלות האלצהיימר, פרקינסון וסיסטיק פיברוזיס. מחלות אלו מאופיינות לרוב בהיווצרות מוגברת של משטחי בטא (איור 2), הנגרמת כתוצאה משינויים ברצף הראשי או כתוצאה מקיפול לקוי הנגרם עקב שינויים סביבתיים כגון שינויי טמפרטורה, מליחות ו/או חומציות. היכולת לחזות את המבנה המקופל ואת מנגנון הקיפול היא בעלת חשיבות רבה לתכנון מכונות ביו-מולקולריות שימשו לצורכי אבחון וריפוי מתקדמים.

הקשר בין הרצף הראשי למצב המקופל של החלבון שלא נמצא לו פתרון הוא מהאתגרים הגדולים ביותר בביוולוגיה מולקולרית עד היום. הקושי באתגר הוא להבין כיצד המבנה הייעודי של החלבון מקודד ברצף הגנטי שלו. בשנת 1969 הדגים לוינתל (Levinthal 1969) כי כמות המצבים שעל החלבון לדגום היא אדירה, ולמרות זאת החלבונים מתקפלים

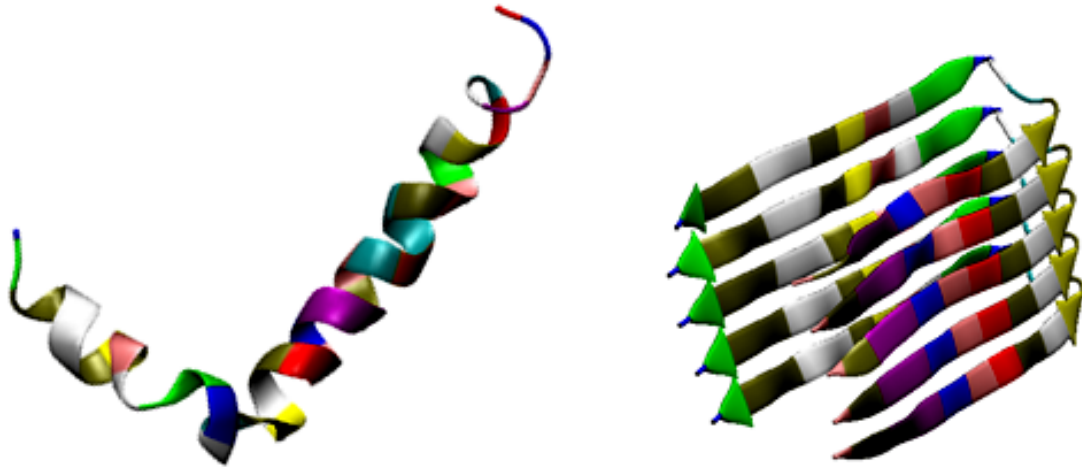
(1) המבנה הראשוני הוא רצף חומצות אמינו שנקבע ברמה הגנטית. ישנן 20 חומצות אמינו שונות הנפוצות בגופים ביולוגיים שבאמצעותן נוצר המבנה הראשוני (שרשרת המורכבת מחומצות אמינו).

(2) המבנה השניוני מגדיר אילו מקטעים (פוליפפטידים) בשרשרת החלבון מקופלים כסלילי אלפא ואילו מקטעים מקופלים כמשטחי בטא. המשותף לכל המבנים השניוניים הוא קשרי המימן, וכפי שהראו פאולינג ועמיתיו עוד בשנות ה-50 של המאה הקודמת, קשרי מימן מסוימים בשלד החלבון יוצרים סלילי אלפא, וקשרי מימן אחרים יוצרים משטחי בטא.

(3) המבנה השלישוני הוא צורתו המקופלת התלת-ממדית (3D) של חלבון המורכב מפוליפפטיד בודד. החלבון בדרך כלל מתקפל לצורה כדורית בעלת אנרגיה מינימלית עבור האינטראקציות ההידרופיליות וההידרופוביות בתוך השרשרת. ברוב המקרים תהיה המעטפת החיצונית של החלבון הידרופילית, והליבה תהיה הידרופובית. רק כשהוא בקיפולו הייעודי, החלבון מסוגל לבצע את תפקידו.

(4) המבנה הרביעוני הוא הצורה התלת-ממדית של חלבון המורכב ממספר פוליפפטידים. בדומה למבנה השלישוני, הנטייה בארגון הרביעוני היא לספק אנרגיה מינימלית לאינטראקציות ההידרופוביות וההידרופיליות ולשמר את הצורה הכדורית כך שהחלבון יהיה מסוגל לבצע את ייעודו.

ככלל הרצף הראשוני אשר מורכב מ-20 חומצות האמינו



איור 2. דוגמא לחלבון המקופל כראוי (משמאל), ודוגמא לקובץ חלבונים שאיבדו את המבנה היעודי שלהם והפכו יחדיו לחלק מסיב עמילואידי רעיל המורכב ממשטחי בטא (מימין).

דניאל ברנולי (1700-1782) את התאוריה הקינטית של הגזים והגה כי גז הוא אוסף של מולקולות שהתנגשותן במשטח מביאה ללחץ נמדד ולאנרגיה קינטית הנובעת מתנועה שהיא בעצם חום. תאוריה זו מקשרת בין ההתנהגות המולקולרית ומדידות מאקרוסקופית. טבעו הסטטיסטי של החומר זכה לתמיכה נוספת על ידי רוברט בראון (-1773 החומר המים. בראון טען שהפגזה אסימטרית של חלקיקים זעירים ובלתי נראים לעין המרכיבים את הממס, גורמים לתזוזה של האבקה (מתנגדי התאוריה שלו בזמנו האמינו כי אורגניזמים זעירים יוצרים את התנועה הנצפית של האבקה!). רודולף קלאוזיוס (1822-1888), ממייסדי תורת התרמודינמיקה, הוסיף תנועת רטט ותזוזה מולקולרית למודל הגז הקינטי, דבר אשר הוביל לניסוח החוק הסטטיסטי הראשון בפיזיקה על ידי ג'יימס קלרק מקסוול (1831-1879), המכונה כהתפלגות מקסוול של מהירות מולקולרית. בעקבות עבודות אלה גיבש לודוויג בולצמן (1844-1906) את התאוריה של המכניקה הסטטיסטית והגדיר את המושג של צבר סטטיסטי של מצבים עבור מערכות בשיווי משקל. תרומתו לפרשנות של אנטרופיה אשר התבססה על הטבע ההסתברותי של חלקיקים נתקלה בגינוי בעודו בחיים. במהלך אותה תקופה ג'וסיה וילארד גיבס (1839-1903) טבע את המונח "מכניקה סטטיסטית" וניסח את תורת המכניקה הסטטיסטית של חומר המבוססת על גישה הסתברותית גרידא. הניסוח של גיבס בזמנו היה כה כללי עד ששימש מאוחר יותר לפיתוח תורת הסטטיסטיקה הקוונטית, ועדיין מהווה היום את התאוריה הבסיסית למכניקה סטטיסטית.

הדמיה מולקולרית היא כיום כלי רב-עוצמה המאפשר לדגום התפלגות סטטיסטית של מצבים עבור מערכת נתונה. עבור בעיות דינמיות כגון קיפול חלבונים, נדרש לדגום

לצורתם היעודית תוך שניות ואף פחות (Chou and Shen 2009). על מנת להמחיש את כמות המצבים האדירה נהוג להשוות את הזמן לדגימת כל המצבים לזמן הגדול בהרבה מגיל היקום (Voelz et al. 2010). קושי זה ידוע גם כפרדוקס לוינט'ל. למען הפשטות, נניח כי כל חומצת אמינו בודדת יכולה להימצא באחד משני מצבים – מצב מקופל או לא מקופל. עם דגימה סטטיסטית אקראית לחלוטין של התצורה, מספר הצירופים הזמינים עבור חלבון קצר יחסית המורכב מ-100 חומצות אמינו הוא עצום ($2^{100} \approx 10^{30}$), מה שמביא אותנו לפרדוקס לוינט'ל. אפילו אם מחשב על יכול לדגום 10^6 מבנים לשנייה (זוהר הרבה!), העיבוד עדיין ימשך 10^{20} שעות, או 10^{16} שנים על מנת לדגום את כל המבנים האפשריים. לפיכך המסקנה המתבקשת היא שחלבונים מקבלים באופן מסוים "הנחיות" לקיפול היעודי. הנחיות אלו מוטמעות באמצעות מגנונים פיזיו-כימיקליים יעילים ברצף חומצות האמינו של החלבונים.

האתגר הוא אם כן כיצד להגביל את הדגימה לקונפורמציות המשמעותיות מבחינה פיזית למסלולי קיפול החלבון. כשחלבון מתקפל, אפילו במצב המקופל הטבעי שלו, תנודות המקומיות של צירופי ביניים, כמו גם הנוכחות של מולקולות מים בסביבתו, חייבים להילקח בחשבון כדי לאפיין כראוי את המבנה ואת הדינמיקה שלו. ריבוי צירופי החלבון-מים יכול להיחשב כצבר של מצבים הקובעים יחד את התנהגות החלבון. המכניקה הסטטיסטית מרמזת לנו כי התנהגות מאקרוסקופית יכולה להתגלות על ידי חישוב הממוצע של צבר המצבים המולקולריים.

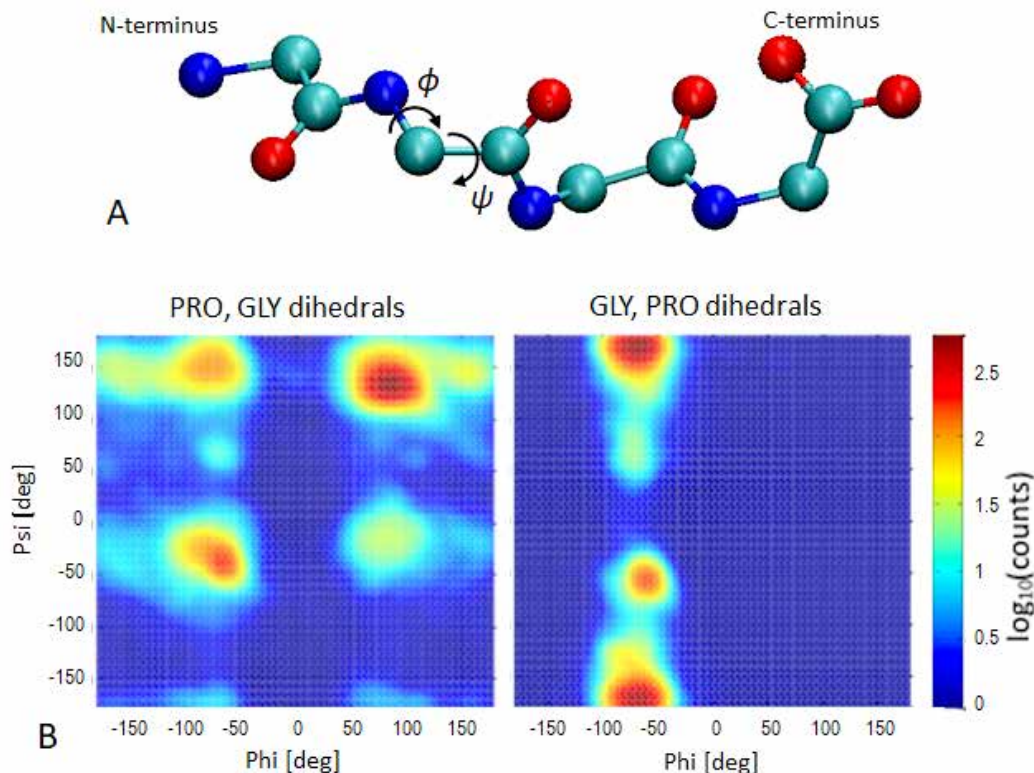
התנהגות החומר נחשבה לדטרמיניסטית (ולא סטטיסטית) עד המאה ה-18. המהות האטומית של החומר ואופיו הסטטיסטי נחשפו על ידי מספר הוגים לא קונוונציונליים ויצירתיים במאות ה-18 וה-19. באמצע המאה ה-18 ניסח

קטנים המתקפלים בתוך כמה אלפיות השנייה או פחות, אך גם חלבונים קטנים אלו דורשים חודשים של חישוב אפילו על מחשבי העל החזקים ביותר (Shaw et al. 2009; Lindorff-) מחשבי העל החזקים ביותר (Larsen et al. 2011). עם זאת, אפילו במקרים אלו הקיפול ה"נכון" מופיע לרוב כאחד מכמה מבנים מאפשרים, ואינו נמצא בהכרח כמבנה היציב ביותר (Shaw et al. 2010). ברור כי עם הזמן ותודות לשיפור המתמשך של כוח החישוב, יגדלו סקלות הזמן והמרחב הנגישים לסימולציות, אך סדרי גודל של יותר מאלפיות השנייה לא יהיו נגישים במשך שנים רבות. לפיכך חשוב להמשיך בפיתוח מודלים יעילים יותר כדי לבצע דגימה יעילה יותר של מסלולי הקיפול (Beccara, Fant, and Faccioli 2015).

בקבוצת המחקר של פרופ' שמחה סרבניק מפתחים אלגוריתמים יעילים לדגימת מרחב הקונפורמציות של החלבון אשר מאפשרים קיפול של חלבונים קטנים תוך שעות ספורות על גבי מחשב שולחן טיפוס. הטכניקה המפותחת יעילה, מכיוון שהיא מבוססת על קואורדינטות זוויתיות פנימיות לעומת קואורדינטות קרטזיות. רמצי'נדרן (Ramachandran, Ramakrishnan, and Sasisekharan 1963) היה החלוץ. מסקנת מחקרו הייתה שיותר ממחצית האזורים במפת רמצי'נדרן אינם נגישים סטריית. איור B3 מציג מפות רמצי'נדרן של הזוויות הדיהדרליות בין פרולין וגליצין (משמאל) ובין גליצין ופרולין (מימין). מפות אלו מראות מדגם

מסלולי קיפול שונים כמו גם מצבים מקופלים שונים עם משקל סטטיסטי מתאים. לב הסימולציה הוא שדה הכוחות (המשוואות והפרמטרים המגדירים את הכוחות הפיזיקליים והכימיים בין אטומים וקבוצות אטומים). צואר הבקבוק של הסימולציה הוא אינטגרציה של משוואות אלו למספר רב של פעמים (10^6 - 10^8). ההתקדמות המאסיבית בתחום המחשוב במאה האחרונה הביאה לכך ש"ניסויים" חישוביים הופכים להיות כלי חיוני בתחומי מחקר רבים. ניסויים אלו, המבוצעים באמצעות סימולציית מחשב מספקים לא את האפשרות למחקר זול יחסית (שהרי חומר הגלם והכלים האנליטיים הם יקרים), אלא גם הדמיה ופרשנות של אירועים ברמה המולקולרית. לאור הפופולריות לה זכתה בעיית קיפול החלבונים קבוצות מחקר רבות מסביב לעולם החלו לעסוק בבעיה ולהציע פתרונות שונים ומגוונים. עם חלוף הזמן הסתבר כי חסרים אמצעים אובייקטיביים למדידת טיב ואיכות הפתרונות המוצעים על ידי קבוצות המחקר השונות. לצורך העניין הושקה בשנת 1994 תחרות ה PSAC (gro.retnechoitciderp.www) המספקת אמצעי בדיקה אובייקטיביים למדידת טיב החיזוי של קיפול חלבונים באמצעות מחשב. תחרות זו מתקיימת אחת לשנתיים וטיב ואיכות הביצועים של כל קבוצה המשתתפת בתחרות מוצגים באתר התחרות.

כוח המחשוב בימינו מאפשר לחזות קיפול של חלבונים



איור 3. הגדרת זוויות רמצי'נדרן (למעלה) של זוויות אלו בין חומצות האמינו ולגליצין פרולין (למטה)

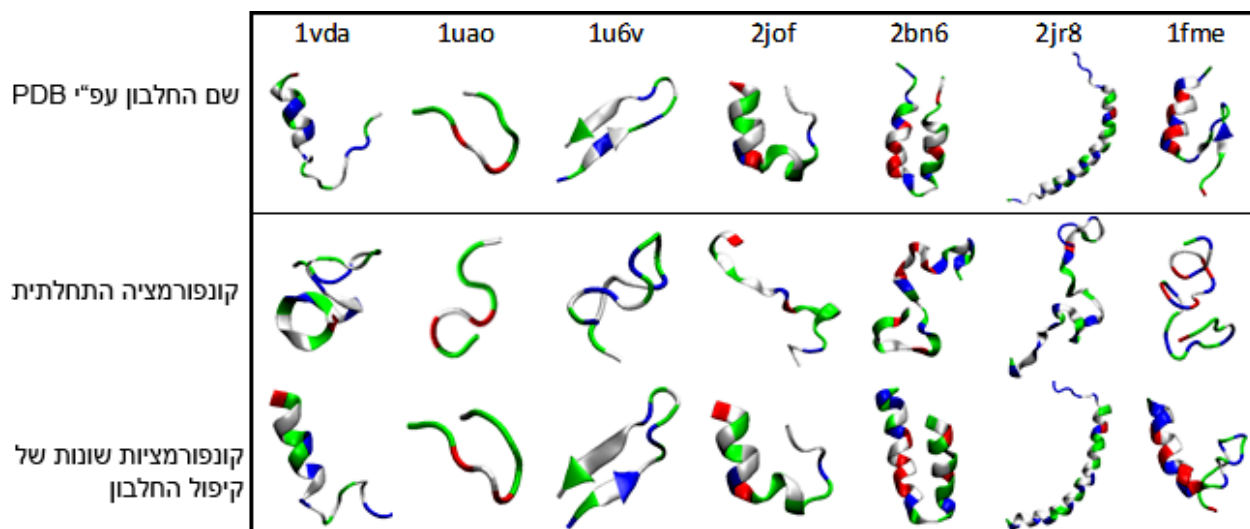
כוחות שונה (Srebnik and Haimov 2017). חשוב לציין שבדרך כלל נדרש שדה כוחות שונה בשביל לקפל כל חלבון. הקבוצה שלנו מפתחת שדה כוחות דינמי (ולא קבוע) אשר יהיה תלוי בסביבת חומצות האמינו כדי לאפשר קיפול של מגוון רחב של חלבונים.

סליל האלפא הוא המבנה השניוני הנפוץ ביותר בחלבונים. לסלילי האלפא תפקיד חשוב בהגדרת מבנה החלבון ותפקודו, ולכן סלילי האלפא מהווים מוקד עניין במעבדות מחקר רבות. אגן האלפא הוא האזור על מפת רמ'צ'נדרן בו ממוקמות הקונפורמציות השונות של סלילי האלפא. אגן זה ממוקם בחלקה התחתון השמאלי של מפת הרמ'צ'נדרן והוא מאופיין בצורתו האליפטית אלכסונית. איור 5 מציג את שכיחות הקונפורמציות של כל סלילי האלפא הידועים בתוך האגן. באופן מפתיע במחקרנו על סלילי האלפא (Haimov and Srebnik 2016) הבחנו במערכת צירים אשר מאפיינת את שינוי סלילי האלפא לאורך ורוחב האגן. מעבר לאורך הציר הארוך מאופיין בשינוי מספר חומצות האמינו בסיבוב אחד של הסליל, ושינוי לאורך הציר הקצר מאופיין בשינוי הזווית של קבוצות הקרבונים של חומצות האמינו ביחס לציר של סלילי האלפא.

האפיון החדש של סליל האלפא הביא אותנו לחקור את הנטייה של סלילי האלפא לעודד היווצרות של עמילואידים (או בקיצור עמילואידוגניות). מבנים מסודרים של משטחי

של כ-200,000 זוגות של חומצות האמינו שנלקחו מנתוני בנק החלבון (PDB)². בכחול כהה מוצגים אזורים שאינם נגישים, בעוד שהאזורים האדומים מראים הסתברות גבוהה של צמד הזוויות הדיהדרליות (ϕ, ψ). ניתן לראות בבירור כי האיזורים בעלי השכיחות הגבוהה הם מעטים ובאופן כזה מרחב הקונפורמציות האפשריות מוגבל בצורה משמעותית מה שמאפשר להקטין את כמות החישובים הנדרשת גם כן באופן משמעותי.

הכוח העיקרי המניע את קיפול החלבון הוא ההידרופוביות היחסית של חומצות האמינו (Dill and MacCallum 2012) בתווך המימי הטבעי שלהן.³ מספר רב של מערכי סקלות הידרופוביות פותחו לאורך השנים, והן מבוססות על אפיון ביוכימי או מבני של מספר גדול של חלבונים (Cornette et al. 1987; Simm et al. 2016). עפ"י מידת ההידרופוביות של חומצות האמינו, ניתן לחשב פרמטרים ולהציבם במשוואות כוחות המאפיינות את האינטראקציות בין חומצות האמינו השונות. למרות הניסיונות הרבים שהושקעו למטרה זו, עדיין לא נמצא שדה כוחות אוניברסלי שמאפשר חיזוי קיפול של חלבונים שונים ממצב התחלתי אקראי. בעזרת שיטת החישוב שפיתחנו, אנו בודקים יכולות קיפול של שדות כוחות שפותחו לאורך השנים להדמיה של חלבונים. איור 4 מציג דוגמאות של חלבונים קטנים אשר קופלו בהצלחה באמצעות סימולציית מחשב, כל חלבון באמצעות שדה

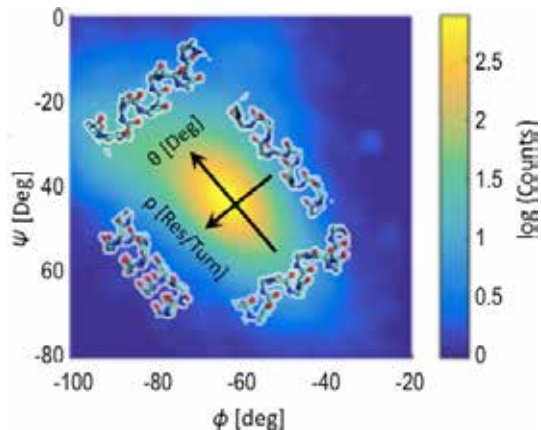


איור 4. דוגמאות לקיפול חלבונים קטנים (שמן ע"פ ה-PDB נתון בשורה העליונה). היוזולאציה נעשתה בעזרת תוכנת VMD (Humphrey 1996) בגרפיקה מסוג cartoon. סלילים מדמים אזורי α -helix, ואזורי β -sheets מדומים ע"י חצים. הצבעים מדמים סוגים שונים של ח"א: בסיסיים (כחול), חומצתיים (אדום), פולאריים (ירוק) והידרופוביים (לבן).

2. בנק נתוני החלבון (PDB) הוא מאגר הולך וגדל של מבני חלבונים הפתוח לחוקרים בעולם (al et Berman, 2000). כיום קיימים באתר מעל 100,000 מבנים.

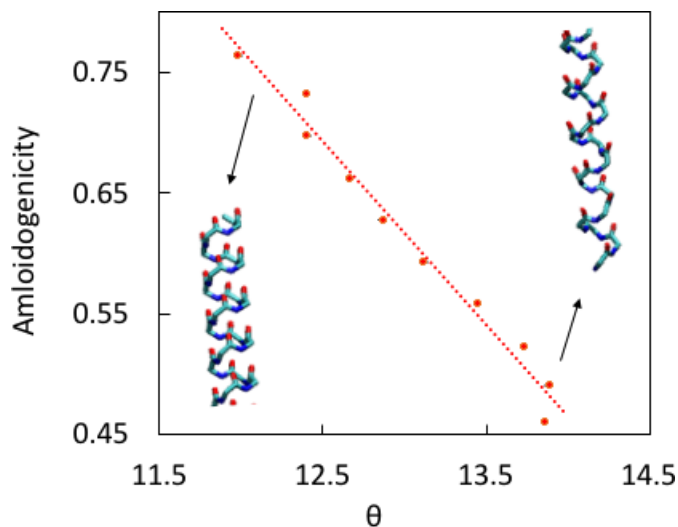
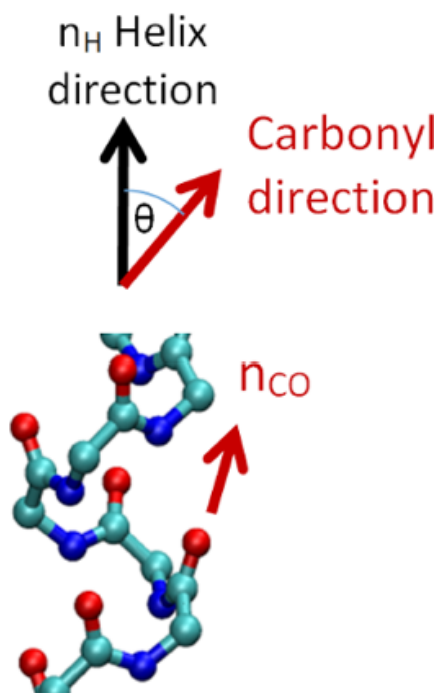
3. יש חלבונים, כגון חלבוני ממברנה, אשר אינם פעילים במדיום מימי.

חומצות האמינו, אלא גם מבנה הסליל חשוב כמאפיין לעמילואידוגניות (Haimov and Srebnik 2018).



איור 5. תרשים רמצינדרן של אגן סליל האלפא. הנתונים נאספו מכלל סלילי האלפא הקיימים במאגר החלבונים. החצים מראים את מערכת הצירים החדשה המאפיינת את השינויים בסליל לאורך הצירים של האגן - שינוי לאורך הציר הארוך מאופיין ע"י שינוי מספר חומצות האמינו בסיבוב אחד של הסליל, ושינוי לאורך הציר הקצר מאופיין ע"י שינוי בזווית הקרבונלים של חומצות האמינו ביחס לציר של סליל האלפא.

בטא שנוצרו משיירי חלבונים שיצאו מכלל שימוש ומחלבונים שהתקפלו באופן לקוי. עמילוידיים מאפיינים מגוון מחלות כגון אלצהיימר, פרקינסון ומחלות דמנציה. מחקרים בתחום הראו שישנם אזורים סליליים של חלבונים אשר נוטים להיות עמילואידוגניים. מחקרים רבים התמקדו בשיוך רצף חומצות האמינו בסליל לעמילואידוגניות (Bryan et al. 2009; Garbuzynskiy, Lobanov, and Galzitskaya 2010; Tian et al. 2009). אך כאשר אפיינו סלילים עמילואידוגניים (Cook 2009) בעזרת מערכת הצירים החדשה המתוארת באיור 5, הבחנו במגמה ברורה הקשורה למבנה הסליל ולא לרצף ח"הא שבסליל. איור 6 ממחיש את הקשר בין העמילואידוגניות לבין הזווית של קבוצות הקרבונלים של חומצות האמינו ביחס לציר של סלילי האלפא. ניתן להבחין בבירור שסלילים שחומצות האמינו בהם פונות פנימה לתוך הסליל, הם בעלי נטייה גבוהה ליצירת מבנים עמילואידיים. סלילים אלו ממעטים באינטראקציה עם הסביבה, ולכן הם יציבים פחות. בדיקה של כלל הרצפים של סלילי האלפא במאגר החלבונים והשוואת תוצאותיה עם רצפים אקראיים בעלי יכולת התקפלות לסליל, הראו בוודאות שלא רק רצף



איור 6. תלות העמילואידוגניות בזווית θ , המהווה את הזווית של הקרבונלים ביחס לציר של סליל האלפא (מימין). הגדרת הזווית θ כזווית בין קבוצות הקרבונלים (CO) לבין הציר של סליל האלפא (n_H).

קבוצת המחקר של פרופ' שמחה סרבניק בטכניון מתמקדת במחקר חישובי חדשני הקשור לחיזוי קיפול חלבונים וחקירת מבנה החלבון. בקבוצה פותחו אלגוריתמים חישוביים חדשניים אשר מאפשרים לנתח מבני חלבונים וקיפולים במהירות. הקבוצה עוסקת בפיתוח כלים חדשניים לחיזוי קיפול של חלבונים ובמידול מערכות שונות כגון דבקים, תאי דלק, פולימרים מוטבעים וחומרים מרוכבים.

- Fold." *Science* 334 (6055): 517–20. doi:10.1126/science.1208351.
- Murzin, Alexey G, Steven E Brenner, Tim Hubbard, and Cyrus Chothia. 1995. "SCOP: a Structural Classification of Proteins Database for the Investigation of Sequences and Structures." *Journal of Molecular Biology* 247 (December): 536–40.
- Pauling, L, and R B Corey. 1951a. "Atomic Coordinates and Structure Factors for Two Helical Configurations of Polypeptide Chains." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 37: 235–40.
- Pauling, L, and R B Corey. 1951b. "Configurations of Polypeptide Chains with Favored Orientations Around Single Bonds Two New Pleated Sheets." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 37: 729–40.
- Pauling, L, R B Corey, and H R Branson. 1951. "The Structure of Proteins: Two Hydrogen-Bonded Helical Configurations of the Polypeptide Chain." In.
- Ramachandran, G N, C Ramakrishnan, and V Sasisekharan. 1963. "Stereochemistry of Polypeptide Chain Configurations.." *Journal of Molecular Biology* 7 (July): 95–99.
- Rosenbaum, Daniel M, Søren G F Rasmussen, and Brian K Kobilka. 2009. "The Structure and Function of G-Protein-Coupled Receptors." *Nature* 459 (7245). Nature Publishing Group: 356–63. doi:10.1038/nature08144.
- Shaw, D E, P Maragakis, K Lindorff-Larsen, S Piana, R O Dror, M P Eastwood, J A Bank, et al. 2010. "Atomic-Level Characterization of the Structural Dynamics of Proteins." *Science* 330 (6002): 341–46. doi:10.1126/science.1187409.
- Shaw, D E, R O Dror, J K Salmon, J P Grossman, Kenneth M Mackenzie, J A Bank, Cliff Young, et al. 2009. "Millisecond-Scale Molecular Dynamics Simulations on Anton." *IEEE Explore*.
- Simm, Stefan, Jens Einloft, Oliver Mirus, and Enrico Schleiff. 2016. "50 Years of Amino Acid Hydrophobicity Scales: Revisiting the Capacity for Peptide Classification." *Biological Research* 49 (1): 171. doi:10.1186/s40659-016-0092-5.
- Srebnik, Simcha, and Boris Haimov. 2017. "Assessment of Hydrophobicity Scales for Protein Stability and Folding Using Energy and RMSD Criteria." *bioRxiv*, December. Cold Spring Harbor Laboratory, 230839. doi:10.1101/230839.
- Tian, Jian, Ningfeng Wu, Jun Guo, and Yunliu Fan. 2009. "Prediction of Amyloid Fibril-Forming Segments Based on a Support Vector Machine." *BMC Bioinformatics* 10 (Suppl 1). BioMed Central: S45. doi:10.1186/1471-2105-10-S1-S45.
- Voelz, Vincent A, Gregory R Bowman, Kyle Beauchamp, and Vijay S Pande. 2010. "Molecular Simulation of Ab Initio Protein Folding for a Millisecond Folder NTL9(1-39)." *Journal of the American Chemical Society* 132 (5): 1526–28. doi:10.1021/ja9090353.
- Beccara, S a, L Fant, and P Faccioli. 2015. "Variational Scheme to Compute Protein Reaction Pathways Using Atomistic Force Fields with Explicit Solvent." *Physical Review Letters* 114: 098103.
- Berman, Helen M, John Westbrook, Zukang Feng, Gary Gilliland, T N Bhat, Helge Weissig, Ilya N Shindyalov, and Philip E Bourne. 2000. "The Protein Data Bank." *Nucleic Acids Research* 28 (1): 235–42.
- Bryan, Allen W, Jr, Matthew Menke, Lenore J Cowen, Susan L Lindquist, and Bonnie Berger. 2009. "BETASCAN: Probable B-Amyloids Identified by Pairwise Probabilistic Analysis." Edited by Roland Dunbrack. *PLoS Computational Biology* 5 (3). Public Library of Science: e1000333. doi:10.1371/journal.pcbi.1000333.
- Chou, K C, and H B Shen. 2009. "FoldRate: a Web-Server for Predicting Protein Folding Rates From Primary Sequence." *Open Bioinformatics Journal* 3: 31–50.
- Cook, Emilee. 2009. "The Extent That Montessori Programs Contribute to Students' Academic and Social Gains and How Montessori Programs Differ From Traditional Programs." nmu.edu.
- Cornette, James L, Kemp B Cease, Hanah Margalit, John L Spouge, Jay A Berzofsky, and Charles DeLisi. 1987. "Hydrophobicity Scales and Computational Techniques for Detecting Amphipathic Structures in Proteins." *Journal of Molecular Biology* 195 (March): 659–85.
- Dill, K A, and J L MacCallum. 2012. "The Protein-Folding Problem, 50 Years on." *Science* 338 (6110). American Association for the Advancement of Science: 1042–46. doi:10.1126/science.1219021.
- Garbuzynskiy, Sergiy O, Michail Yu Lobanov, and Oxana V Galzitskaya. 2010. "FoldAmyloid: a Method of Prediction of Amyloidogenic Regions From Protein Sequence." *Bioinformatics* 26 (3). Oxford University Press: 326–32. doi:10.1093/bioinformatics/btp691.
- Haimov, Boris, and Simcha Srebnik. 2016. "A Closer Look Into the A-Helix Basin." *Scientific Reports* 6 (December). Nature Publishing Group: 38341. doi:10.1038/srep38341.
- Haimov, Boris, and Simcha Srebnik. 2018. "The Relation Between A-Helical Conformation and Amyloidogenicity." *Biophysical Journal* 114 (8). Elsevier: 1869–77. doi:10.1016/j.bpj.2018.03.019.
- Khoury, George A, James Smadbeck, Chris A Kieslich, and Christodoulos A Floudas. 2014. "Protein Folding and De Novo Protein Design for Biotechnological Applications." *Trends in Biotechnology* 32 (2): 99–109. doi:10.1016/j.tibtech.2013.10.008.
- Levinthal, Cyrus. 1969. "How to Fold Graciously." In, 67:22–24.
- Lindorff-Larsen, Kresten, Stefano Piana, Ron O Dror, and David E Shaw. 2011. "How Fast-Folding Proteins