

СТРУКТУРА МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ

УДК 548.73

СРАВНЕНИЕ УПАКОВКИ МОЛЕКУЛ В ДВУХ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ  
МОДИФИКАЦИЯХ ФОСФОПАНТЕТЕИНАДЕНИЛИЛТРАНСФЕРАЗЫ  
*Mycobacterium tuberculosis*© 2020 г. В. И. Тимофеев<sup>1,2</sup>, Н. Е. Жухлистова<sup>1</sup>, И. П. Куранова<sup>1,2,\*</sup><sup>1</sup>Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва, Россия<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

\*E-mail: inna@crys.ras.ru

Поступила в редакцию 15.04.2019 г.

После доработки 15.04.2019 г.

Принята к публикации 23.05.2019 г.

Кристаллы фосфопантетеинаденилилтрансферазы *Mycobacterium tuberculosis* (PPAT*Mt*), выращенные с использованием в качестве осадителя 2-метил-2,4-пентандиола (МПД) или сульфата аммония, принадлежали пр. гр. R32 и P3<sub>2</sub> соответственно. При сокристаллизации фермента с функциональными субстратами только кристаллы, выращенные в присутствии МПД (пр. гр. R32), содержали связанный в активном центре лиганд. В присутствии сульфата аммония включения лиганда в активный центр не было, и образовывались только кристаллы апо-формы (пр. гр. P3<sub>2</sub>). Чтобы объяснить особенности связывания лигандов в разных кристаллических модификациях, сравнивали упаковку молекул и строение апо-формы PPAT*Mt* в обеих кристаллических структурах. Показано, что в кристаллах модификации P3<sub>2</sub> молекулы упакованы более плотно, чем в кристаллах модификации R32, а доступ к активному центру молекулы ограничен межмолекулярными контактами.

DOI: 10.31857/S0023476120010269

## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные фосфопантетеинаденилилтрансферазы (PPAT) участвуют в пятистадийном биосинтезе кофермента А (CoA) из пантотената (витамин B5), цистеина и аденозинтрифосфата (АТФ) [1]. PPAT катализируют четвертую, предпоследнюю стадию этого процесса — образование дефосфокофермента А (dPCoA) из 4'-фосфопантетеина и АТФ (обратимый перенос аденилильной группы с АТФ на 4'-фосфопантетеин с освобождением пирофосфата и образованием dPCoA [2]). Фосфорилирование dPCoA на последней стадии процесса приводит к образованию CoA. Катализируемая PPAT реакция является ключевой; при избыточной концентрации CoA образует комплекс с PPAT и тем самым ингибирует дальнейшее течение процесса. Поскольку биосинтез кофермента А в бактериях и в организмах млекопитающих протекает различно, PPAT из патогенных организмов могут служить мишенями для разработки лекарств против болезней, вызываемых патогенами.

Пространственная структура одного из таких ферментов-мишеней — PPAT из *Mycobacterium tuberculosis* (PPAT*Mt*) — была установлена как для свободного фермента, так и для ряда его комплексов с функционально важными лигандами

(АТФ, CoA, dPCoA, PhP), отражающими состояние фермента на разных стадиях катализируемой реакции [3–8]. По результатам исследования был предложен структурный механизм катализируемой реакции [7].

Кристаллы PPAT*Mt*, использованные для рентгеновского исследования, были выращены в разных условиях и относились к разным пространственным группам симметрии: R32 и P3<sub>2</sub>. Кристаллы апо-фермента и комплексов с функционально важными лигандами (CoA, dPCoA, АТФ), выращенные в присутствии осадителя 1-метил-4-пентандиола (МПД), относились к пр. гр. R32. Кристаллы, полученные с сульфатом аммония в качестве осадителя, принадлежали пр. гр. P3<sub>2</sub> и, несмотря на присутствие в кристаллизационном растворе функционального лиганда (например, АТФ), содержали молекулу фермента только в апо-форме.

В настоящей работе проведено сравнение упаковок молекул фосфопантетеинаденилилтрансферазы из *M. tuberculosis* (PPAT*Mt*) в двух кристаллических структурах (пр. гр. R32, P3<sub>2</sub>, PDB\_ID: 4E1A, 4R0N соответственно). На основе анализа внутримолекулярных и межмолекулярных контактов рассмотрены возможные причины, препятствующие связыванию функциональных ли-

гандов в активном центре кристаллической модификации  $P3_2$ .

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рекомбинантный фермент РРАТМт получен и очищен по методике [6]. Кристаллы РРАТМт выращены методом встречной диффузии в капилляре в условиях невесомости, как описано в [5, 9, 10]. Кристаллы модификации  $R32$  получены при использовании в качестве осадителя МПД в следующих условиях. Раствор белка (концентрацией 12 мг/мл) в буфере НЕРЕС концентрацией 10 мМ, рН 8.0, содержал 0.15 М NaCl, 1 мМ дитиотреитола. Состав осадителя: какодилатный буфер концентрацией 40 мМ, рН 5.5, содержащий 10 мМ  $MgCl_2$ , 0.15 мМ NaCl, 20 мМ гексамина кобальта и 15% МПД. При получении комплекса с АТФ в раствор белка добавляли 14 мМ АТФ. Кристаллы модификации  $P3_2$  получены из раствора белка, содержащего 10 мг/мл РРАТМт, 10 мМ НЕРЕС, рН 8.0, 0.15 М NaCl и 14 мМ АТФ. В раствор осадителя (0.1 М NaAc, рН 5.0, 10 мМ  $MgCl_2$ , 5 мМ НЕРЕС, рН 8.0, 0.075 М NaCl, 14 мМ АТФ) добавляли 1.1 М сульфата аммония в качестве осаждающего агента [8].

Координаты атомов пространственных структур, установленных с использованием кристаллов модификации  $R32$  – апо-форма РРАТМт, комплексы с CoA, АТФ, dPCoA – представлены в банке данных белков (PDB\_ID: 4E1A, 3RHS, 3UC5, 3RVA соответственно). Пространственная структура РРАТМт, установленная с использованием кристаллов модификации  $P3_2$ , представляет апо-форму фермента (PDB\_ID: 4R0N). При той же концентрации АТФ в растворах, что и при выращивании кристаллов комплекса фермента с АТФ (пр. гр.  $R32$ ) [5], молекулы АТФ не вошли в активный центр, в нем был локализован ион сульфата (PDB\_ID: 4R0N).

Сравнение структур выполнено посредством их совмещения по C $\alpha$ -атомам с использованием программы Lsqkab комплекса CCP4 [11]. Анализ кристаллической упаковки, межмолекулярных и внутримолекулярных контактов в молекуле РРАТМт проводили с использованием программы PISA [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кристаллы РРАТМт, использованные при рентгеновском исследовании свободного фермента и его комплексов, принадлежали двум кристаллическим модификациям (пр. гр.  $R32$  и  $P3_2$ ). Было обнаружено, что при использовании полиэтиленгликоля в качестве осадителя методом сокристаллизации комплексы РРАТМт с функциональными лигандами кристаллизуются только в

пр. гр.  $R32$ , в то время как сокристаллизация в присутствии соответствующих лигандов с осадителем – сульфатом аммония – позволяет вырастить кристаллы, относящиеся к модификации  $P3_2$  и представляющие собой апо-форму фермента. Для изучения особенностей упаковки молекул фермента в обеих кристаллических модификациях были проанализированы строение молекулы РРАТМт, внутримолекулярные и межмолекулярные контакты молекул в обеих пространственных группах.

Биологически активной формой фермента является гексамерная молекула РРАТ, состоящая из одинаковых субъединиц [6, 13]. Точечная группа симметрии молекулы  $3_2$ ; субъединицы связаны попарно осями второго порядка, а осью третьего порядка объединены в два тримера. В центре гексамерной молекулы фермента имеется заполненный растворителем канал диаметром более 20 Å (оценка проведена по расстояниям между C $\alpha$ -атомами остатков, формирующих канал) у поверхности молекулы и 10 Å в зоне контакта тримеров гексамерной молекулы. Активный центр в каждой субъединице занимает большую полость, обращенную внутрь заполненного растворителем канала и несколько удаленную от области контакта тример–тример. Широкий вход в канал со стороны растворителя обеспечивает беспрепятственный доступ субстрата к связывающему участку активного центра. По периметру вход в канал ограничен подвижными петлями 36–46 и аминокислотными остатками спирали 128–136 каждой из субъединиц тримера [6]. В независимой части ячейки кристалла в пр. гр.  $R32$  находится одна субъединица; гексамерная молекула фермента формируется операторами симметрии этой группы. В кристаллической структуре с пр. гр.  $P3_2$  независимая часть ячейки содержит всю гексамерную молекулу, сохраняющую точечную псевдосимметрию  $3_2$  (рис. 1).

Сравнение молекул апо-фермента в двух кристаллических модификациях (пр. гр.  $R32$  и  $P3_2$ , структуры 4E1A и 4R0N соответственно) проведено путем совмещения C $\alpha$ -атомов. Среднеквадратичное отклонение составило 0.406 Å. Сравнение межсубъединичных взаимодействий в молекулах позволяет предположить, что нарушение симметрии молекулы в модификации  $P3_2$  связано с разными характерами этих взаимодействий в обеих группах. Межсубъединичные контакты в молекулах апо-формы фермента в обеих кристаллических структурах приведены в табл. 1.

Молекулы фермента в апо-форме в обеих пространственных группах кроме молекул воды содержат молекулы глицерина (4E1A) или ионы  $SO_4$  (4R0N). Молекула глицерина (Gol) в структуре 4E1A, расположенная вблизи активного центра, попадает в фермент из криоразмора, используе-

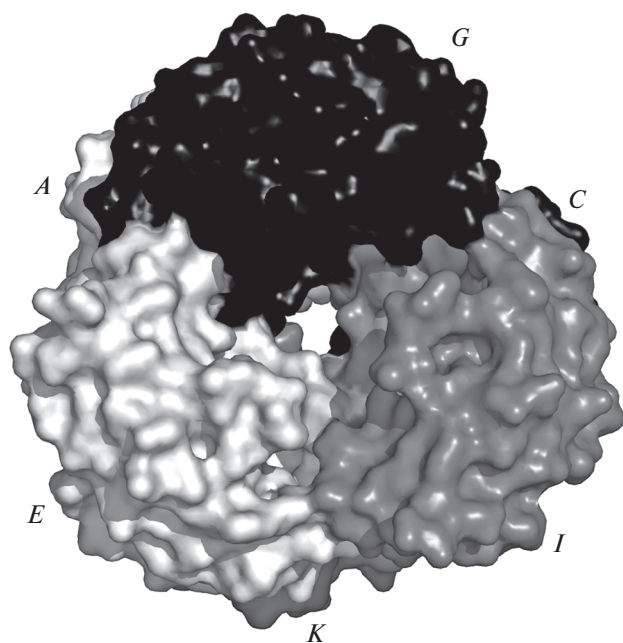


Рис. 1. Гексамерная независимая молекула в структуре PRATMt (4R0N).

мого при замораживании кристаллов в процессе съемки. В кристаллах модификации  $P3_2$  каждая субъединица молекулы содержит ион  $SO_4$ , координированный аминокислотными остатками активного центра Arg90, His17, Ser127. Кроме того, в субъединицах G и C, принадлежащих разным тримерам молекулы, локализованы ионы  $SO_4$ , контактирующие с остатком Arg121. Эти ионы связаны между собой псевдоосью второго порядка и расположены вблизи друг друга (рис. 2). Связывание дополнительных ионов сульфата, входящих в состав осадителя в высокой концентрации, нарушает симметрию молекулы и может способствовать изменению характера кристаллической упаковки. Кроме того, ионы сульфата, являющиеся структурными аналогами фосфата, занимают в активном центре положение, которое в комплексе PRATMt с АТФ занимают ионы фосфата [5] (рис. 3). Конкуренция между ионами сульфата из осадителя и фосфатами молекулы АТФ также затрудняет связывание функционального лиганда.

В кристаллической модификации R32 при межмолекулярных взаимодействиях все субъединицы молекулы имеют одинаковые контакты с соседями, так как молекула имеет точечную симметрию 32, элементы которой совпадают с элементами симметрии пр. гр. R32. В кристаллической модификации  $P3_2$ , когда в независимой части ячейки содержится асимметричная гексамерная молекула, все субъединицы молекулы вовлечены в межмолекулярные контакты в разной степени. Межмолекулярные полярные контакты в двух

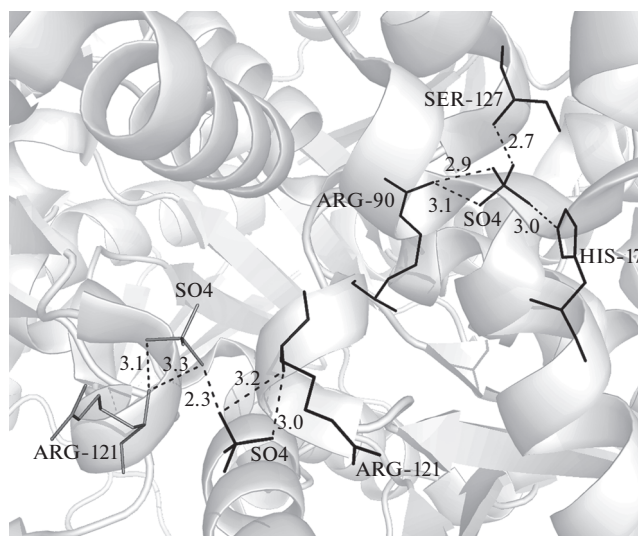


Рис. 2. Ион  $SO_4$ , расположенный в активном центре субъединицы G, и ионы  $SO_4$ , дополнительно локализованные в субъединицах G (черный цвет) и C (серый цвет), находящихся в разных тримерах молекулы PRATMt (4R0N) и связанных псевдоосью симметрии 2.

кристаллических модификациях представлены в табл. 2. Наибольшее количество межмолекулярных полярных связей образуется между субъединицами молекулы ( $x, y, z$ ) и субъединицами, связанными с ней следующими преобразованиями симметрии:  $-y + 1, x - y + 1, z - 1/3$  (K-E\*, A-I\*, K-I\*, звездочкой отмечены субъединицы соседней молекулы);  $-y, x - y, z - 1/3$  (A-G\*, C-G\*) (табл. 2). Субъединицы I и C\* исходной молекулы и молекулы, связанной с ней оператором симмет-



Рис. 3. Совмещение пространственных структур 4R0N и комплекса PRATMt с АТФ (PDB\_ID: 3UC5) по  $\alpha$ -атомам. Ион  $SO_4$  (4R0N) показан черным цветом, молекула АТФ (3UC5) – серым, одну из фосфатных групп этой молекулы координируют те же аминокислотные остатки Arg90 и His17, что и ион сульфата в 4R0N.

**Таблица 1.** Межсубъединичные контакты в димерах молекул апо-фермента в кристаллических структурах 4R0N (пр. гр.  $P3_2$ ) и 4E1A (пр. гр.  $R32$ )

Контакты	Расстояние, Å			
	4R0N, пр. гр. $P3_2$			4E1A, пр. гр. $R32$
	Димер			Димер
	KE	CI	AG	AA
NE2_GLN27...O_THR83	3.50	3.18	3.40	3.14
NE2_GLN27...OG1_THR83	2.76	2.77	3.17	2.81
NE2_GLN27...OD1_ASP112	3.06	3.33	3.19	3.31
NE_ARG23...OD2_ASP112	3.13	2.81	3.06	
N_PHE115...O_PHE115	2.71	2.85	2.88	2.79
OD2_ASP112...NE_ARG23	2.87	2.91	3.00	
O_THR83...NE2_GLN27	3.03	3.18	3.47	3.14
OG1_THR83...NE2_GLN27	2.83	2.90	2.75	2.81
OD1_ASP112...NE2_GLN27	3.10	3.01	3.25	3.31
O_THR118...NE2_GLN103	2.95	2.97		2.91
O_PHE115...N_PHE115	2.82	2.76	2.80	2.79
OG1_THR2...OG1_THR2		3.83 3.50		
OG1_THR2...O_GLN27		3.75 3.05		
OG1_THR2...OD2_ASP29				
NE2_GLN103...O_THR 118			2.94	
O_GLN27...N_THR2			3.35	
OE1_GLN27...N_THR2			3.59	
OE1_GLN27...OG1_THR83			3.61	
NH1_ARG23...OD2_ASP112				2.99
OD2_ASP112...NH1_ARG23				2.99

Примечание. KE, CI, AG – димеры независимой молекулы фермента в структуре 4R0N; AA – димер в симметричной молекуле в структуре 4E1A.

рии  $-y, x - y + 1, z + 2/3$ , образуют две пары анти-параллельных водородных связей (табл. 2). На рис. 4 представлена независимая молекула фермента кристаллической модификации  $P3_2$  в окружении молекул, связанных с ней преобразованиями симметрии:  $-y + 1, x - y + 1, z - 1/3$ ;  $-y, x - y, z - 1/3$ ;  $-y, x - y + 1, z + 2/3$ . По одной Н-связи (табл. 2) формируется также между субъединицей G молекулы  $(x, y, z)$  и  $A^*$ , связанной с исходной преобразованием симметрии  $-y, x - y, z + 2/3$ , и субъединицами E  $(x, y, z)$  и  $K^*$   $(-y + 1, x - y + 1, z + 2/3)$ . В межмолекулярных контактах преимущественно участвуют аминокислотные остатки

спиралей 15–28, 46–58, 72–80, концевой спирали 147–156, остатки ленты 65–69, петель 36–46, 68–72, 135–140. На рис. 5а представлена независимая молекула кристаллической модификации  $P3_2$ , на которой выделены аминокислотные остатки, способные образовывать полярные и гидрофобные контакты с соседними молекулами в кристаллической ячейке. В табл. 3 приведены некоторые величины, отражающие разную степень взаимодействия между субъединицами независимой молекулы PRATMt и молекулами из ее ближайшего окружения, сформированного в резуль-

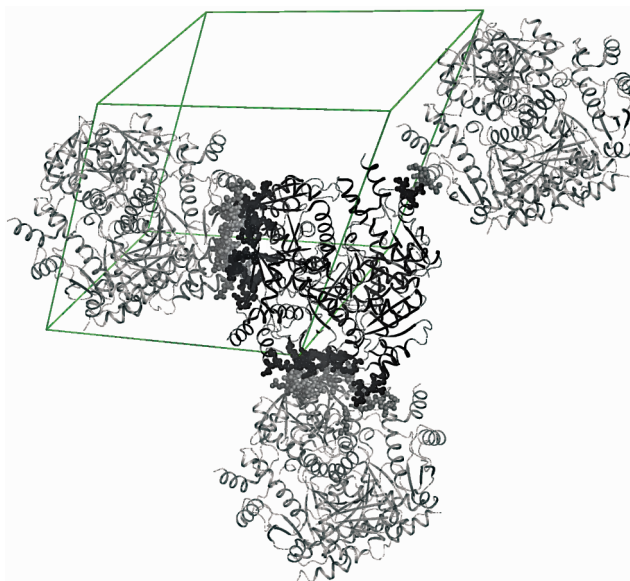
**Таблица 2.** Полярные контакты между молекулами в кристаллических структурах 4R0N (пр. гр.  $P3_2$ ) и 4E1A (пр. гр.  $R32$ )

4R0N		
Молекула ( $x, y, z$ )	Расстояние, Å	Молекула ( $-y + 1, x - y + 1, z - 1/3$ )
N_Thr2/K	3.68	OE1_Gln67/E
N_Thr2/K	3.89	O_Val68/E
NH2_Arg78/K	3.08	OD1_Asp75/E
NH1_Arg65/K	3.45	O_Ser79/E
OE1_Glu30/K	3.55	NE2_Gln67/E
OE2_Glu30/K	3.18	NH2_Arg65/E
OE2_Glu142/A	2.39	ND2_Asn157/I
NH2_Arg78/K	3.07	O_Leu136/I
Молекула ( $x, y, z$ )		Молекула ( $-y, x - y, z - 1/3$ )
NH2_Arg65/A	3.20	OE1_Glu30/G
NE2_Gln67/A	2.96	OE2_Glu30/G
OE1_Gln67/A	3.38	OG1_Thr2/G
OD1_Asp75/A	3.43	NH2_Arg78/G
O_Arg78/A	3.47	NH2_Arg65/G
O_Ser79/A	3.45	NH1_Arg65/G
O_Ser79/A	3.29	NH2_Arg65/G
NH2_Arg65/A	3.64	OE2_Glu30/G
O_Leu136/C	3.00	NH2_Arg78/G
Молекула ( $x, y, z$ )		Молекула ( $-y, x - y + 1, z + 2/3$ )
N_Leu47/I	2.47	OD2_Asp48/C
N_Asp48/I	3.02	OD2_Asp48/C
OD2_Asp48/I	2.79	N_Leu47/C
OD2_Asp48/I	2.71	N_Asp48/C
Молекула ( $x, y, z$ )		Молекула ( $-y, x - y, z + 2/3$ )
OG1_Thr59/G	2.88	OD2_Asp154/A
Молекула ( $x, y, z$ )		Молекула ( $-y, x - y + 1, z + 2/3$ )
OD2_Asp154/E	3.05	OG1_Thr59/K
4E1A		
Молекула ( $x, y, z$ )		Молекула ( $x - y, -y, -z$ )
OG_Ser79/A	3.71	O_Asp75/A*
OG_Ser79/A	3.06	OG_Ser79/A*
O_Asp75/A	3.71	OG_Ser79/A*

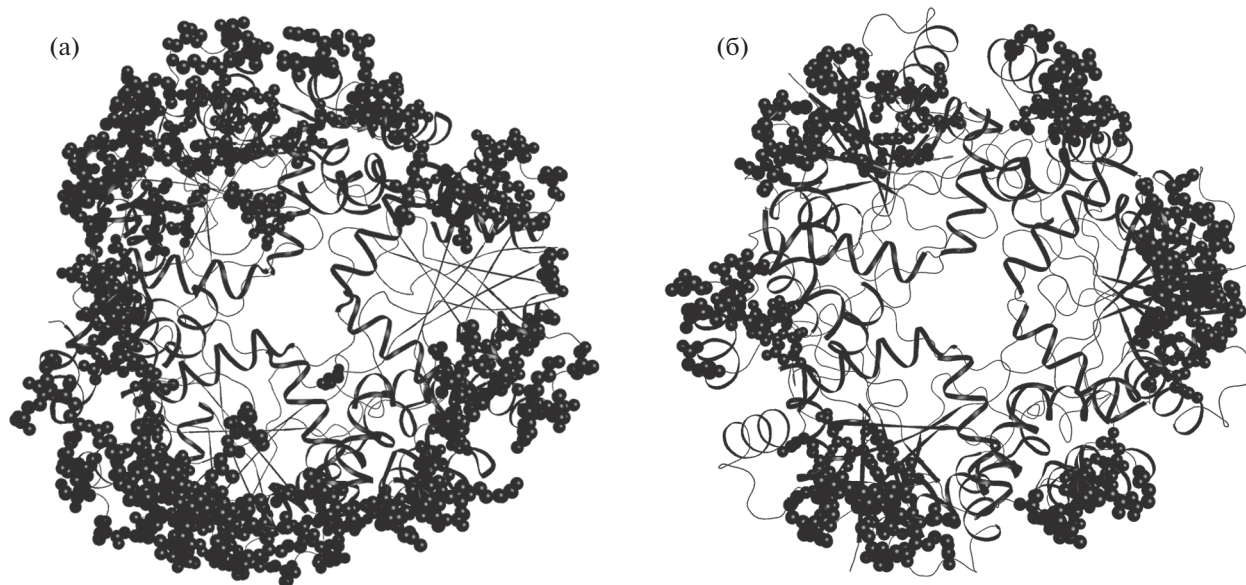
тате преобразований симметрии, приведенных в табл. 3.

В кристаллах модификации  $R32$ , в которых независимая часть кристаллической ячейки содержит только одну субъединицу, гексамерная молекула фермента, построенная с помощью операторов симметрии пр. гр.  $R32$ , контактирует с соседними молекулами в области ленты 64–69, петли 70–72, нерегулярного участка 139–146, спирали 72–81, концевой спирали 147–156 (рис. 5б). Молекула  $PPATMt$  (пр. гр.  $R32$ ) образует контакты с соседними молекулами, связанными с исходной преобразованиями симметрии  $x - y, -y, -z$  и  $y, x, -z$ . В полярные и гидрофобные межмолекулярные взаимодействия вовлечены по 16 остатков каждой субъединицы, два из которых образуют водородные связи (табл. 2). Сравнение полярных контактов (табл. 2) для двух кристаллических модификаций показывает, что в кристаллах фермента, принадлежащих разным пространственным группам, в межмолекулярные полярные взаимодействия вовлечены два общих остатка Asp75 и Ser79, но эти аминокислотные остатки образуют разные межмолекулярные контакты.

Упаковки молекул в обеих кристаллических модификациях представлены на рис. 6. В кристаллах  $R32$ , в которых тройная ось симметрии гексамерной молекулы совпадает с кристаллографической осью симметрии 3 (параллельна оси  $3_1$ ), а двойные ее оси – с кристаллографическими двойными осями, гексамерные молекулы фермента уложены вдоль оси третьего порядка кристаллической ячейки. В результате внутренние каналы молекул образуют сплошные каналы вдоль оси  $c$  кристаллической решетки (гексагональная установка ромбоэдрической ячейки кристалла), и доступ лигандов в активный центр остается открытым (рис. 6а). В кристаллах модификации  $P3_2$  псевдоось симметрии третьего порядка молекулы наклонена к оси  $3_2$  кристаллической ячейки. Гексамерные молекулы уложены таким образом, что входы во внутренний канал молекулы оказываются частично перекрытыми из-за межмолекулярных контактов, в которых участвуют некоторые аминокислотные остатки подвижной петли, расположенной по периметру канала (рис. 6б). В структуре 4R0N в гидрофобных взаимодействиях между молекулами, связанными преобразованиями симметрии  $x, y, z - 1$ , участвуют остатки Lys41, Thr42, принадлежащие подвижной петле 36–46, по периметру ограничивающей вход в канал молекулы [6]. Другие преобразования симметрии вовлекают в межмолекулярные взаимодействия Asp46 из той же петли и Leu136 спирали 128–136, которая также ограничивает вход в молекулярный канал [6].



**Рис. 4.** Независимая молекула фермента кристаллической модификации  $P3_2$  в окружении молекул, связанных с ней преобразованиями симметрии:  $-y + 1, x - y + 1, z - 1/3$ ;  $-y, x - y, z - 1/3$ ;  $-y, x - y + 1, z + 2/3$ . Водородные и гидрофобные контакты с соседними молекулами выделены темными сферами.



**Рис. 5.** Области молекулы: а – 4R0N, аминокислотные остатки которой могут образовывать водородные и гидрофобные контакты с соседними молекулами; б – 4E1A, образующие водородные и гидрофобные контакты с соседними молекулами. Зоны контактов выделены темными сферами.

Упаковка молекул в кристаллах модификации  $P3_2$  (4R0N) более компактная, чем в модификации  $R32$  (4E1A). Коэффициенты Метьюса [14] для структур 4R0N и 4E1A соответственно равны

2.28 и  $3.08 \text{ \AA}^3/\text{Да}$ , что свидетельствует о большей доли растворителя в ромбоэдрической структуре 4E1A – 59.27%. Доля растворителя в структуре 4R0N составляет 46.16%.

**Таблица 3.** Характеристики межмолекулярных контактов в кристаллической структуре 4R0N (пр. гр.  $P3_2$ )

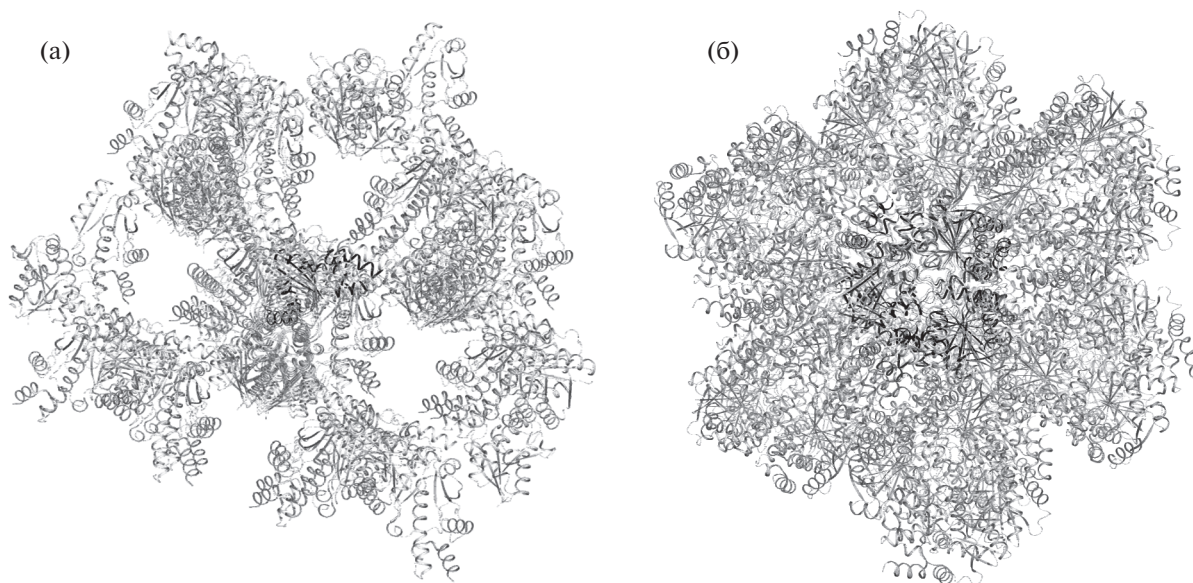
Оператор симметрии	Число остатков, участвующих в контактах						Число полярных связей						Площадь контактов, Å <sup>2</sup>						
	A	G	K	E	C	I	A	G	K	E	C	I	A	G	K	E	C	I	
$-y + 1, x - y + 1, z - 1/3$	3		16	12			1		7				95.2		452.8	291.6			
$-y, x - y, z - 1/3$	22				9		8				1		648.0					176.8	
$-y, x - y + 1, z - 1/3$			7		5	8									150.1			70.1	175.7
$-y, x - y, z + 2/3$		7						1						244.4					
$-y + 1, x - y + 1, z + 2/3$				7						1						240.7			
$-y, x - y + 1, z + 2/3$						4						4							139.9
$x, y, z - 1$			2												38.1				

Примечание. А, G, K, E, C, I – субъединицы независимой гексамерной молекулы в структуре 4R0N.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Кристаллы фосфопантетеинаденилилтрансферазы *Mycobacterium tuberculosis* (PPATMt), выращенные с использованием в качестве осадителя 2-метил-2,4-пентандиола, принадлежат пр. гр.  $R32$ , а выращенные в присутствии осадителя сульфата аммония – пр. гр.  $P3_2$ . Сравнение строения молекул апо-формы PPATMt в двух кристаллических модификациях показало различия между молеку-

лами, которые могут привести к изменению упаковки, например нарушению точечной симметрии молекулы 32 из-за связывания молекулой иона сульфата. Сравнение упаковок молекул PPATMt в разных кристаллических модификациях показало, что в кристаллах пр. гр.  $P3_2$  молекулы упакованы более плотно, а доступ к активному центру молекулы ограничен межмолекулярными контактами. Независимая гексамерная молекула



**Рис. 6.** Упаковка молекул в кристаллических структурах: а – 4E1A, пр. гр.  $R32$ ; б – 4R0N, пр. гр.  $P3_2$ .

в кристаллах пр. гр.  $P3_2$  образует большее количество полярных межмолекулярных контактов (табл. 2), чем симметричная молекула в кристаллической структуре 4E1A (пр. гр.  $R32$ ). Количество остатков, вовлекаемых в межмолекулярные взаимодействия, также разное (102 в кристаллической модификации  $P3_2$ , 96 в  $R32$ ).

Работа выполнена в рамках Федеральной космической программы 2016–2025 (ОКР “МКС (Наука)”) в части решения и уточнения структуры белка, а также при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках Государственного задания ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН в части сравнения упаковок белковых молекул.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Robinshaw J.D., Neely J.R.* // Am. J. Physiol. 1985. V. 248. P. E1.
2. *Dreckhammer D.G.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. V. 192. P. 1135.
3. *Wubben T.J., Mesecar A.D.* // J. Mol. Biol. 2010. V. 404. P. 202.
4. *Wubben T., Mesecar A.D.* // Acta Cryst. F. 2011. V. 67. P. 541.
5. *Timofeev V.I., Smirnova E.A., Chupova L.A. et al.* // Acta Cryst. D. 2012. V. 68. P. 1660.
6. *Тимофеев В.И., Смирнова Е.А., Чупова Л.А. и др.* // Кристаллография. 2010. Т. 55. № 6. С. 1058.
7. *Тимофеев В.И., Смирнова Е.А., Чупова Л.А. и др.* // Кристаллография. 2012. Т. 57. № 1. С. 102.
8. *Тимофеев В.И., Чупова Л.А., Есипов Р.С., Куранова И.П.* // Кристаллография. 2015. Т. 60. № 5. С. 745.
9. *Takahashi S., Tsurumura T., Aritake K. et al.* // Acta Cryst. F. 2010. V. 66. P. 846.
10. *Куранова И.П., Смирнова Е.А., Абрамчик Ю.А. и др.* // Кристаллография. 2011. Т. 56. № 5. С. 944.
11. Collaborative Computational Project, Number 4. 1994. The CCP4 Suite: Programs for Protein Crystallography // Acta Cryst. D. 1994. V. 50. P. 760.
12. *Krissinel E., Henrick K.* // J. Mol. Biol. 2007. V. 372. P. 774.
13. *Morris V.K., Izard T.* // Protein Sci. 2004. V. 13. P. 2547.
14. *Matthews B.W.* // J. Mol. Biol. 1968. V. 33. P. 491.