

ГЛАВА 4.

Применение комплекса программ FROG и графических программ в работах с реальными объектами.

Комплекс программ уточнения FROG и серию графических программ для IBM PC можно использовать в различных макромолекулярных проектах. В данной главе приводится несколько примеров применения описанных программ в работе с реальными объектами.

4.1. Примеры применения графических программ в кристаллографических исследованиях.

После появления в 1993 году в J.Appl.Cryst. статьи с описанием серии графических программ для IBM PC /121/ в лабораторию кристаллографии макромолекул ИМПБ РАН пришло много запросов на их получение. Список пользователей, которым были разосланы программы, содержит более 20 адресов. Это университеты, институты и научно-исследовательские центры во Франции, США, Англии, Испании, Германии, Италии, Аргентине, Израиле, Индии, Австралии. Не все из них, может быть, активно используют эти программы, но некоторые из клиентов прислали отзывы и пожелания о дальнейшем усовершенствовании и расширении их функций. Программы, полученные в университетах, в основном применяются в качестве учебных тренажеров для расчетов и сравнения синтезов разных типов, демонстрации моделей молекул белка, их пространственной упаковки в кристалле, иллюстрации синтезов разного разрешения и т.д. Часть лабораторий работает с программами на реальных объектах, используя их, например, для визуализации нескольких вариантов рассчитанных карт электронной плотности с различными весовыми схемами на разном разрешении, т.е. в тех случаях, когда приходится иметь дело с многочисленными расчетами и просмотрами карт распределения электронной плотности. При изучении курса кристаллографии биологических макромолекул программы эффективно использовались на практических занятиях магистрантов Пущинского ГУ.

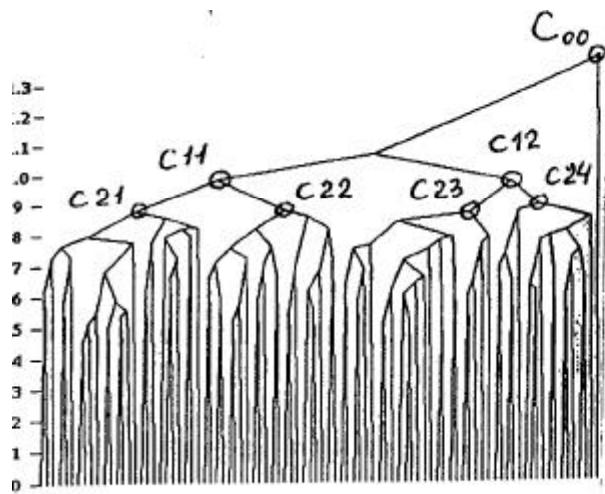
Тестирование и применение метода FAM прямого определения фаз для макромолекул на низком разрешении.

В серии работ /123-126/ активное применение программ CAN и FFT позволило провести исследования и тестирование метода FAM (Few Atoms Model) прямого определения фаз для макромолекул на низком разрешении, разработанного в лаборатории кристаллографии макромолекул ИМПБ РАН совместно с лабораторией структурной биологии Института молекулярной и клеточной биологии, г.Страсбург (Франция).

Метод состоит из следующих шагов:

- a) в независимой части элементарной ячейки случайным образом генерируется множество атомных моделей (например, миллион генераций), состоящих из небольшого числа (1-10) псевдоатомов;
- b) по каждой модели рассчитываются структурные факторы;
- c) отбираются и сохраняются наборы фаз таких моделей, для которых соответствующие рассчитанные модули структурных факторов и экспериментальные амплитуды имеют высокий коэффициент корреляции;
- d) для отобранных наборов фаз применяется процедура кластеризации, строится кластерное дерево, в котором каждый ветвящийся узел соответствует синтезу Фурье, рассчитанному с фазами, усредненными по элементам данного кластера. В результате остается несколько возможных решений фазовой задачи, и на этом этапе необходимым инструментом исследования становится визуальный анализ и сравнение возможных вариантов решения. Для каждого из возможных кластеров определяется набор усредненных фаз, затем с помощью программы FFT рассчитывается синтез распределения электронной плотности и производится его визуальная оценка (программой CAN или FAN). В совокупности с применением количественных критериев фазовой оценки визуальный просмотр результирующих синтезов дает возможность отобрать набор фаз, наилучшим образом воспроизводящий исследуемый объект.

Описанная процедура успешно применялась для работы с данными нейтронной дифракции комплекса AspRS-tRNA^{Asp} на разрешении 50Å /124/, с модельным кристаллом рибосомы на разрешении 60Å /124/ и с реальными данными по рибосоме /125/. В случае тестирования метода FAM с модельными данными по рибосоме в качестве точной модели использовалась электронная плотность, построенная по полученным из электронной микроскопии данным для рибосомной частицы 50S из *Bacillus stearothermophilus* на разрешении 28Å /126/. Модельная плотность была размещена в соответствии с тетрагональной кристаллической упаковкой (пространственная группа P4₁2₁2₁) в элементарную ячейку с параметрами $a=b=495\text{\AA}$, $c=196\text{\AA}$, и были рассчитаны модельные структурные факторы разрешения 60-500Å, имитирующие экспериментальные рентгеновские данные. Рис.19(а) демонстрирует эталонный синтез на разрешении 60Å. На рис.19(б) изображено кластерное дерево, соответствующее 1 000 000 генераций атомных моделей, состоящих из 5 атомов. При этом отобрано 90 наборов фаз с коэффициентом корреляции модулей $\text{cor}(F)>0.85$. Если в качестве решения взять набор фаз, усредненный по всем 90 отобранным вариантам (это соответствует всему кластерному дереву C00), то синтез с такими фазами выглядит как на рис.19(с). Если теперь последовательно двигаться по дереву в точки C11, C12, C21, C22, C23, C24 и в качестве решений брать усредненные по соответствующим подмножествам наборы фаз, то синтезы выглядят как на рис.19(д). Эксперименты показали, что достаточно спуститься по дереву на 2-3 уровня, т.е. построить и просмотреть порядка 6-8 синтезов, чтобы выбрать нужное решение. В данном случае правильному решению соответствует набор фаз, отвечающий кластеру C24. Топология кластерного дерева не зависит от числа случайных генераций атомных моделей и от количества атомов в модели.

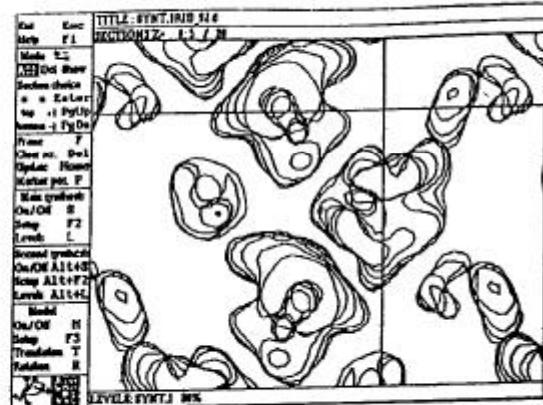


(b)

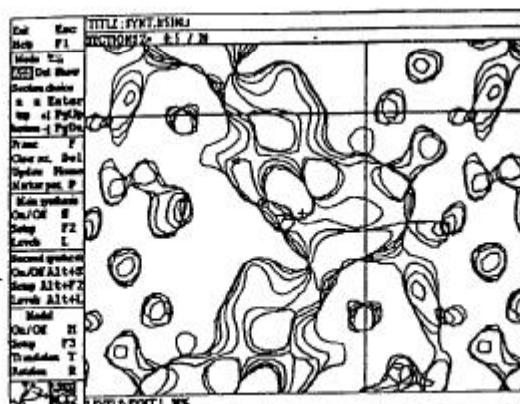
5 atoms, 1 000 000 generations,

C=0.85

(a)



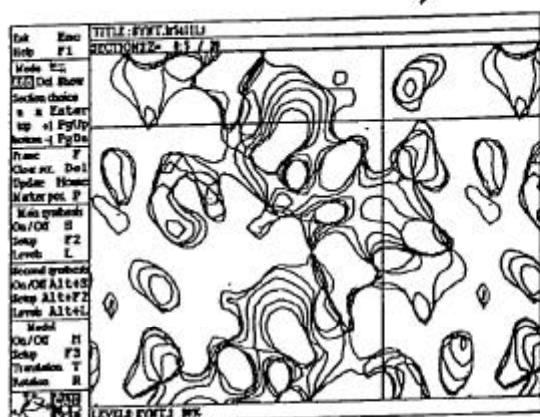
original synthesis



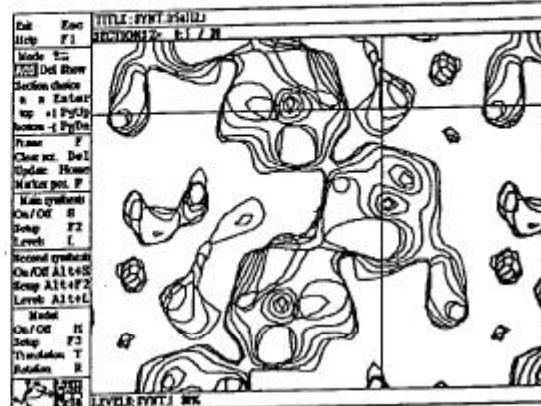
(c)

C00

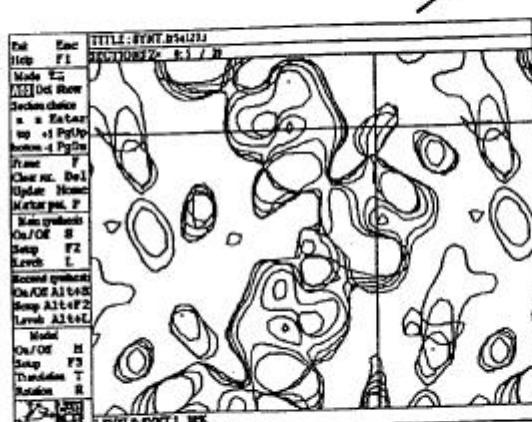
(d)



C11



C12



C23



C24

Рис.19. Метод FAM прямого определения фаз на примере модельных паннных по рибосоме на разрешении 60 Å.

При работе на реальных данных по рибосомной частице 50S на разрешении 60 Å работа происходила аналогичным образом: был сгенерирован миллион вариантов псевдоатомных моделей, каждая из которых состояла из 5 атомов диаметра около 25 Å. Из них было отобрано 560 вариантов с высоким коэффициентом корреляции модулей (выше 86%) для последующего кластерного анализа. Неподходящие в качестве возможного решения кластеры легко идентифицировались визуально, поскольку рассчитанная для них электронная плотность концентрировалась на поворотных осях симметрии. Из оставшихся вариантов решения было выбрано одно, которое хорошо коррелировало с результатами, полученными другими независимыми методами.

4.2. Расшифровка структуры γ -кристаллина III β .

Кристаллины являются структурными водорастворимыми белками хрусталика глаза позвоночных. Самые низкомолекулярные из них - гамма-кристаллины. Это мономерные белки с молекулярным весом около 20 кДа. Они гомологичны между собой, а также с бета-кристаллинами, образуя семейства бета- и гамма-кристаллинов. В отличие от других кристаллинов гамма-кристаллины имеют аномально высокое содержание цистeinовых остатков. В хрусталике глаза соотношение SH-групп и S-S связей является характеристичным. Оно плавно меняется с возрастом и резко при патологии. Отсюда следует, что гамма-кристаллины играют важную роль в функционировании хрусталика глаза.

Совместно с сотрудниками Института белка РАН была расшифрована трехмерная структура белка γ -кристаллина III β из хрусталика глаза теленка. Кристаллы белка принадлежат пространственной группе P₂12₁2₁, с параметрами элементарной ячейки $a=58.7\text{ \AA}$, $b=69.5\text{ \AA}$, $c=116.9\text{ \AA}$. Асимметричная часть ячейки содержит две молекулы белка, каждая весом около 21 кДа (173 аминокислотных остатка).

Работа проводилась в два этапа с различными наборами данных. На первом этапе определение структуры молекулы белка проводилось на данных с разрешением 2.5 \AA , собранных с одного монокристалла нативного белка методом вращения в Институте белка. Набор содержал 13 326 отражений в области 20 - 2.5 \AA , что составило 76% полного набора возможных отражений. Фазы структурных факторов в зоне разрешения до 3.0 \AA были получены ранее методом изоморфного замещения с использованием аномального рассеяния. Была построена исходная для уточнения модель молекулы, содержащая 95% всех неводородных атомов. Кристаллографическое уточнение с использованием комплекса программ FROG с рентгеновским критерием и стереохимическими и энергетическими ограничениями дало возможность получить модель с R-фактором 0.25 /127-129/. В процессе уточнения минимизировался функционал $Q=Q_x+Q_s+Q_e$, где Q_x характеризует расхождение вычисленных и измеренных модулей структурных факторов; Q_s учитывает геометрические параметры модели; Q_e определяет энергию невалентных взаимодействий атомов.

Геометрические параметры исходной модели в некоторых случаях существенно отличались от стандартных, поэтому перед уточнением было проведено 40 циклов регуляризации модели, для чего минимизировался функционал Q_s+Q_e . Отдельные наиболее сильные отклонения от идеальных параметров, не поддающиеся автоматической корректировке, были исправлены вручную. После этого было проведено в общей сложности около 170 циклов уточнения с промежуточным этапом ручной коррекции модели с использование машинной графики, когда модель была дополнена частью недостающих боковых групп. Исходный R-фактор был равен 52% (в зоне 10 - 3.0 \AA), конечный - 25% (в зоне 6 - 2.5 \AA , 12300 отражений). В процессе уточнения оказалось полезным попарменное ослабление и усиление требований, накладываемых на геометрические параметры. Геометри-

ческие параметры окончательной модели имеют средние отклонения от стандартных значений 0.01\AA для длин связей и 2.9^0 для валентных углов. Все углы вращения ϕ и ψ находятся в разрешенной области карты Рамачандрана. Среднее значение изотропных температурных факторов атомов молекулы белка - 34\AA^2 .

На втором этапе использовался новый набор дифракционных данных, полученный на источнике синхротронного излучения в Дарсбери (Англия) на разрешении 1.9\AA . Изменение условий съемки данных привели к модификации структуры молекулы. Молекулярная упаковка изменилась таким образом, что параметры элементарной ячейки стали $a=57.4\text{\AA}$, $b=69.2\text{\AA}$, $c=115.5\text{\AA}$. Новую форму кристалла обозначили как “dry” форму, в отличие от предыдущей “wet” формы. Набор дифракционных данных, полученных с кристаллического образца “dry” формы, отличается от данных, снятых с кристалла “wet” формы, с $R(F) = 25.5\%$, т.е. это разные кристаллические формы γ -кристаллина IIIb с несколько отличающейся упаковкой молекул в элементарной ячейке. Это потребовало проведения предварительного уточнения модели “wet” формы, которая была взята как стартовая, как жесткого тела, за чем последовало постепенное увеличение числа степеней свободы в молекуле. На каждом этапе уточнения модель состояла из все более мелких жестких групп /130/.

4.3. Компьютерное моделирование белковых гибридов:

лизоцим фага T4 с CA^{2+} - связывающим модулем (EF-рукой).

Создание белковых гибридов, объединяющих структурно-функциональные участки разных белков, представляет перспективное направление белковой инженерии. Трансплантация в определенный белок фрагмента “чужой” белковой структуры, ответственного за специфическое взаимодействие, позволяет контролировать его функции или адресовать его действие. Для этого необходимо, чтобы все компоненты гибрида были структурно совместимы, т.е. чтобы они

состыковывались без сильных искажений нативной конформации и нарушения принципов структурной организации белковых молекул. Наиболее эффективным методом проверки структурной совместимости является компьютерное моделирование с использованием программ уточнения и анализа структуры макромолекул.

Структура фрагмента 37-73 лизоцима фага T4 /131/ напоминает структуру так называемой 'EF-руки' - Ca^{2+} -связывающего центра некоторых белков (парвальбумин, кальмодулин, тропонин С и др.), хотя сама структура лизоцима не имеет Ca^{2+} -связывающей конформации. Участок 51-62 лизоцима только в первой позиции отличается от трафаретной последовательности:

51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	
T4 лизоцим	Gly	Arg	Asn	Cys	Asn	Gly	Val	Ile	Thr	Lys	Asp	Glu
трафарет	Asp	-	Asx	-	Asx	Gly	*	Ile	*	-	-	Glu

Было предположено, что точечная замена 51 Gly \rightarrow Asp придаст участку 51-62 лизоцима фага T4 конформацию Ca^{2+} -связывающей петли EF-белков, и был проведен вычислительный эксперимент, чтобы установить, может ли фрагмент лизоцима при указанной замене принять форму EF-руки без какого-либо серьезного нарушения геометрии и стереохимии /132/.

Была смоделирована структура лизоцима со встроенным в него Ca^{2+} -связывающим центром парвальбумина карпа. Такой гибрид можно получить олигонуклеотид-направленным мутагенезом лизоцима фага T4, откорректировав его первичную структуру в соответствии с трафаретной структурой EF-центров. Стартовая модель - набор координат лизоцима (файл .1LZM Банка белковых структур) с добавлением координат боковой группы Asp, закрепленной на С α -атоме Gly1 - постепенно модифицировалась таким образом, чтобы придать участку 51-62 конформацию участка 90-101 парвальбумина карпа (файл 1CPV)

с соблюдением стереохимических, конформационных и упаковочных критериев. Области молекулы, не взаимодействующие с изменяемым участком, были зафиксированы, т.к. предполагалась локализация структурных изменений. Была зафиксирована большая часть модели лизоцима (остатки 94-164); некоторые элементы вторичной структуры (α -спирали 1-11, 40-46, 63-80; β -стренд 14-33) двигались как жесткие группы. Петли и оставшаяся часть α -спирали (47-62 остатки) моделировались свободными атомами с наложенными стереохимическими и энергетическими ограничениями.

Конечная структура удовлетворяла наложенным требованиям:

- a) конформация остова петли совпала с реперной петлей парвальбумина с точностью 0.34 \AA , а положение лигандов CA^{2+} с точностью 0.1 \AA ;
- b) все отклонения от стандартных длин связей и валентных углов и деформации планарных групп находились в допустимых пределах;
- c) торсионные углы в главной цепи молекулы и боковых группах лежали в разрешенных конформационных областях;
- d) атомные вандерваальсовые сферы не перекрывались в дальних по цепи контактах.

Анализ полученной модели показал, что замена 51 Gly \rightarrow Asp вписывается в нативную структуру фагового лизоцима без стерических затруднений. В конечной структуре возрастает доступная поверхность неполярных групп Cys 54 и Ile 50 и происходит небольшое изменение сети водородных связей по сравнению со стартовой структурой. Связывание иона CA^{2+} с избытком скомпенсирует небольшое снижение стабильности мутантного белка, вызываемого предполагаемыми изменениями.

4.4. Расширение набора фаз структуры лектина гороха.

Совместно с сотрудниками Института молекулярной генетики РАН методом рентгеноструктурного анализа на атомном уровне определена

пространственная структура комплекса углеводспецифичного белка лектина из семян гороха с глюкозидом /133/.

Лектин гороха - димер, состоящий из идентичных мономеров с молекулярной массой около 52 кДа (около 480 остатков). Белок кристаллизуется из раствора в этиловом спирте в пространственной группе $P2_12_12_1$ с параметрами элементарной ячейки $a = 51.0\text{\AA}$, $b = 61.7\text{\AA}$, $c = 137.6\text{\AA}$. Результаты по определению структуры этого белка методом изоморфного замещения при разрешении 3\AA с установлением хода полипептидной цепи описаны в /134/. Невысокое качество карт электронной плотности вследствие ограниченного числа изоморфных производных при разрешении 3\AA позволило однозначно локализовать лишь 40% неводородных атомов белка. Для улучшения качества и повышения разрешения синтезов электронной плотности был использован метод смешанной модели с фиктивными атомами, реализованный в комплексе программ FROG. Такая модель содержала атомы частичной стартовой модели с наложенными стереохимическими ограничениями и независимые фиктивные атомы, посаженные в оставшуюся часть электронной плотности. В конце работы набор фаз был расширен с 3.0\AA до 2.4\AA , что позволило улучшить карты электронной плотности. При этом повышение разрешения до 2.4\AA позволило определить координаты уже 66% неводородных атомов белка.

4.5. Расширение набора фаз структуры капсида вируса крапчатости гвоздики.

Структура на низком разрешении (до 18\AA) и приблизительное положение молекулы вируса крапчатости гвоздики ($CMtV$) были определены в Институте кристаллографии РАН /135/. Кристаллы $CMtV$ принадлежат к пространственной группе $F23$ с $a=b=c=482.6\text{\AA}$. Среди достаточно широкого спектра расшифрованных структур сферических вирусов наиболее сходное с $CMtV$ строение имеет

TBSV/136/. Результаты электронно-микроскопического исследования строения негативно окрашенных частиц, малоуглового рентгеновского рассеяния вирусными сусpenзиями, рентгеноструктурного исследования строения капсидов в кристаллическом состоянии позволили установить подобие строения *CMtV* и *TBSV* на уровне их доменной, третичной и основных элементов вторичных структур, хотя сравнение их первичных последовательностей показало их очень низкую гомологию. Именно основываясь на консерватизме пространственной структуры молекул, удалось реализовать процедуру определения фазовой компоненты структурных факторов на разрешении 6 \AA /137/.

Атомная модель *TBSV* была взята в качестве стартовой модели для уточнения положения модели *CMtV* и расширения набора фаз до разрешения 6 \AA . Реконструирование модели *CMtV* по данным атомной структуры *TBSV* проводилось при помощи программ комплекса FROG. Высокая гибкость программ, быстродействие, возможность объединения атомов в жесткие группы делает FROG наиболее приемлемой для расчетов таких больших объектов, как вирусы. Цикл уточнения модели занимал 2.5 часа процессорного времени на ЭВМ ЕС-1061 с объемом оперативной памяти 4Мб.

Ассиметрическая часть икосаэдрической вирусной частицы была составлена из А-, В- и С-молекул *TBSV*, каждая из которых включает в себя по 6642 неводородных атомов.

На первом этапе проводилось 8 циклов уточнения положения и ориентации каждой из молекул А, В, С независимой части капсида как жесткого тела. Синтез электронной плотности рассчитывался в узлах сетки 240×240×240. В работе использовались 18050 модулей структурных факторов независимой части области 10 - 6 \AA дифракционного спектра *CMtV*. Ориентация молекулы определялась

значениями угловых параметров, выраженных в углах Эйлера. R-фактор снизился с 42.4 до 41.7%.

На следующем шаге уточнялись положение и ориентация раздельно P- и S-доменов, объявленных жесткими телами. Пяти циклов оказалось достаточным для уточнения взаимного расположения доменов в молекуле и их укладки в капside. R-фактор при этом снизился до 40.9%.

На третьем этапе было проведено уточнение параметров вторичной структуры модели, для чего в доменах жесткими группами были объявлены все β -ленты и α -спирали. За 9 циклов R-фактор снизился до 31.7%.

На заключительном этапе построения модели каждый из составляющих ее атомов объявлялся независимым. После 34 циклов уточнения R-фактор снизился до 25.1%. Дальнейшее уточнение строения модельной структуры не приводило к ее существенным изменениям, и процесс уточнения был остановлен.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны алгоритмы и создано программное обеспечение в рамках комплекса программ FROG для решения задач рентгеновской кристаллографии, конформационного анализа, расчетных задач белковой инженерии. Его можно применять на любых типах ЭВМ (в том числе и на персональных компьютерах) в любой операционной системе для решения задач уточнения структуры макромолекулы по данным рентгеновского эксперимента с возможным использованием стереохимических ограничений и жестких групп; энергетического уточнения структуры; уточнения ориентации и положения молекулы как целого; уточнение структуры с использованием данных о фазах структурных факторов.
2. Создано графическое программное обеспечение для персональных компьютеров IBM PC для расчета, визуализации и исследования синтезов распределения электронной плотности Фурье и Паттерсона любого типа в любой пространственной группе (в режиме моно- или стерео-) и атомной модели исследуемого объекта.
3. Совместно с сотрудниками Института белка РАН комплекс программ уточнения FROG применялся при расшифровке структуры γ -кристаллина IIIb из хрусталика глаза теленка на разрешении 2.5 \AA и 1.9 \AA .
4. Проведены эксперименты по компьютерному моделированию белковых гибридов (лизоцима фага T4 с СА $^{2+}$ -связывающим модулем) с применением программы FROG.
5. Сотрудниками Института молекулярной генетики РАН совместно с сотрудниками лаборатории кристаллографии макромолекул ИМПБ РАН с помощью программы FROG определена пространственная структура комплекса углеводспецифичного белка лектина из семян гороха с глюкозидом на разрешении 2.4 \AA .

6. Проведено уточнение положения модели и расширение набора фаз до разрешения 6 Å структуры *CMtV* капсида вируса крапчатости гвоздики совместно с сотрудниками Института кристаллографии РАН.

7. Графические программы переданы более чем в 20 зарубежных лабораторий в университетах, институтах и научно-исследовательских центрах.

В заключение автор выражает глубокую благодарность доктору физико-математических наук Лунину В.Ю. за руководство при выполнении диссертационной работы и постоянное внимание к исследованию;

сотруднику лаборатории кристаллографии макромолекул ИМПБ РАН к.ф.-м.н. Уржумцеву А.Г. за плодотворные обсуждения и помощь при разработке программного обеспечения;

сотрудникам лаборатории структурного анализа Института белка РАН доктору биологических наук Чиргадзе Ю.Н., к.ф.-м.н. Невской Н.А. и Фоменковой Н.П., участникам работ по расшифровке структуры γ -кристаллина, за предоставленный экспериментальный материал и плодотворное сотрудничество.

Литература.

- 1.Konnert,J.H. "A restrained-parameter structure-factor least-squares refinement procedure for large asymmetric units", *Acta Cryst.*, 1976, **A32**, p.614-617
- 2.Hendrickson,W.A., Konnert,J.H. "Incorporation of stereochemical information into crystallographic refinement", Intern.Winter School on Cryst.Computing, 1980, Bangalore, India
- 3.Hendrickson,W.A., Konnert,J.H. "Stereochemically restrained crystallographic least-squares refinement of macromolecule structures", *Biomolecular structure, function, conformation and evolution*, 1980, ed. by R.Srinivasan, Pergamon Press, Oxford, vol.1, p.43-57
- 4.Sussman,J.L., Holbrook,S.R., Church,G.M., Kim,S.-H. "A structure-factor least-square refinement procedure for macromolecular structures using constrained and restrained parameters", *Acta Cryst.*, 1977, **A33**, p.800-804
- 5.Sussman,J.L. "Constrained-restrained least-squares (CORELS) refinement of proteins and nucleic acids", *Methods in enzymology*, 1985, **115**, p.271-303
- 6.Jack,A., Levitt,M. "Refinement of large structures by simultaneous minimization of energy and R factor", *Acta Cryst.*, 1978, **A34**, p.931-935
- 7.Agarwal,R.C. "A new least-square refinement technique based on the fast Fourier transform algorithm", *Acta Cryst.*, 1978, **A34**, p.791-809
- 8.Brünger,A.T., Kuriyn,J., Karplus,M. "Crystallographic R factor refinement by molecular dynamics", *Science*, 1987, **235**, pp.458-460
- 9.Brünger,A.T., Karplus,M., Petsko,G.A. "Crystallographic refinement by simulated annealing: application to crambin", *Acta Cryst.*, 1989, **A45**, 51-61
- 10.Kuriyn,J., Brünger,A.T., Karplus,M., "X-ray refinement of protein structures by simulated annealing: test of method on myohemerythrin", *Acta Cryst.*, 1989, **A45**, p.396-409
- 11.Brünger,A.T., Krukovski,A., Erickson,J.W. "Slow-cooling protocol for crystallographic refinement by simulated annealing", *Acta Cryst.*, 1990, **A46**, p.585-593
- 12.Jones,T.A., Zou,J.Y., Cowan,S.W., Kjeldgaard,M. "Improved methods for building protein models in electron density maps and the location of errors in these models", *Acta Cryst.*, 1991, **A47**, pp.110-119

- 13.Dodson,E. "Report of workshop on validation of macromolecular structures solved by X-ray analysis", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1995, **31**, p.51-57
- 14.Ramachandran,G.N., Ramakrishnan,C., Sasisekharan,V., J.Mol. Biol., 1963, **7**, p.95-99
- 15.Bründen,C.I., Jones,T.A. "Between objectivity and subjectivity", Nature, 1990, **343**, p.687-689
- 16.Kleywegt,G.J., Jones,T.A. "Braille for pugilists", Proceedings of the CCP4 Study Weekend, 1995, 6-7 January, p.11-23
- 17.Urzhumtsev,A.G. "On the reliability of atomic models in the PDB: stereochemical point of view", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1992, **27**, p.31-33
- 18.Bernstein,F.C., Koezle,T.F., Willams,G.J.B., Meyer,E.F.Jr, Brice,M.D., Rodgers,J.R., Kennard,O., Shimanouchi,T., Tasumi,M. "The Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures", J.Mol.Biol., 1977, **112**, p.535-542
- 19.Уржумцев А.Г., Лунин В.Ю., Вернослова Е.А. "Комплекс программ FROG", 1988, материалы по математическому обеспечению ЭВМ, серия "Фортран", программный выпуск № 10; Пущино
- 20.Urzhumtsev,A.G., Lunin,V.Yu., Vernoslova E.A. "New refinement program FROG gives new possibilities to study macromolecular models", 1989, Proceedings of the first international meeting on structure and chemistry of ribonucleases, p.410-415, Moscow
- 21.Уржумцев А.Г., Лунин В.Ю., Вернослова Е.А. "FROG - комплекс программ для локального уточнения атомной структуры макромолекул", 1989, Программное обеспечение ЭВМ, вып.86, "Компьютерные методы белковой инженерии", стр.86-97, Минск
- 22.Urzhumtsev,A.G., Lunin,V.Yu., Vernoslova,E.A. "FROG:new refinement program", Twelfth European Crystallographic meeting, 1989, Collected Abstracts, vol.3, p.193, Moscow

- 23.Urzhumtsev,A.G., Lunin,V.Yu., Vernoslova E.A. "High-speed restraint-constraint refinement program FROG for macromolecular models", *J.Appl.Cryst.*, 1989, **22**, p.500-506
- 24.Laskowski,R.A., MacArthur,M.W., Moss,D.S., Thornton, J.M. "PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures", *J.Appl.Cryst.*, 1993, **26**, pp.283-291
- 25.Watkin,D. "The control of difficult refinements", *Acta Cryst.*, 1994, **D50**, p.411-437
- 26.Luzzati, V. "Traitment statistique des erreurs dans la determination des structures cristallines", *Acta Cryst.*, 1952, **5**, p.802-810
- 27.Wilson,A.J.C. "The probability distribution of X-ray intensities", *Acta Cryst.*, 1949, **2**, p.318-321
- 28.Лунин В.Ю. "Использование метода максимального правдоподобия для оценки ошибок при определении фаз в кристаллографии белка", 1982, препринт, Пущино
- 29.Lunin,V.Yu., Urzhumtsev,A.G. "Improvement of protein phases by coarse model modification", *Acta Cryst.*, 1984, **A40**, p.269-277
- 30.Lunin,V.Yu., Skovoroda,T.P. "Rfree likelihood based estimates of errors for phases calculated from atomic models", *Acta Cryst.*, 1995, **A51**, p.880-887
- 31.Read,R.J. "Improved Fourier coefficients for maps using phases from partial structures with errors", *Acta Cryst.*, 1986, **A42**, p.140-1493
- 32.Brünger,A.T. "X-PLOR version 3.1. A system for X-ray crystallography and NMR", 1992, Yale Univ.Press, New Haven&London, CT, USA
- 33.Brünger,A.T. "Free R value: a novel statistical quantity for assessing the accuracy of crystal structures", *Nature*, 1992, **355**, p.472-475
- 34.Brünger,A.T. "Assessment of phase accuracy by cross validation: the free R value. Methods and applications", *Acta Cryst.*, 1993, **D49**, p.24-36
- 35.Priestle,J.P. "Standard stereochemical dictionaries for protein structure refinement and model building", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1993, **29**
- 36.Engh,R.A., Huber,R. "Accurate bond and angle parameters for X-ray protein structure refinement", *Acta Cryst.*, 1991, **A47**, p.392-400

- 37.Priestle,J.P. "Stereochemical dictionaries for protein structure refinement and model building", *Structure*, 1994, **15**, p.911-913
- 38.Lamzin,V.S., Dauter,Z., Wilson,K.S. "Protein stereochemistry", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1994, **31**, p.15-20
- 38.Cohen,G.H. "GEOM - a program to assess the reliability of a protein model", *J.Appl.Cryst.*, 1993, **26**, part.3, p.495
- 39.Ponder,J.W., Richards,F.M. "Tertiary templates for proteins. Use of packing criteria in the enumeration of allowed sequences for different structural classes", *J.Mol. Biol.*, 1987, **193**, p.775-791
- 40.Novotny,J., Rashin,A.A., Brucolieri,R.E. "Criteria that discriminate between native proteins and incorrectly folded models", *Proteins*, 1988, v.4, №1, p.19-30
- 41.Lüthy,R., Bowie,J.U., Eisenberg,D. "Assessment of protein models with three-dimensional profiles", *Nature*, 1992, **356**, p.83-85
- 42.Vriend,G., Sander,C. "Quality control of protein models: directional atomic contact analysis", *J.Appl.Cryst.*, 1993, **26**, pp.47-60
- 43.Dodd,F.E., Hasnain,S.S., Abraham,Z.H.L., Eady,R.R., Smith,B.E. "Structure of a new azurin from the denitrifying bacterium *alcaligenes xylosoxidans* at high resolution", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.1052-1064
- 44.Rao,U., Stec,B., Teeter,M.M. "Refinement of purothionins reveals solute particles important for lattice formation and toxicity. Part 1: α 1-purothionin revisited", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.904-913
- 45.Stec,B., Rao,U., Teeter,M.M. "Refinement of purothionins reveals solute particles important for lattice formation and toxicity. Part 2: Structure of β -purothionin at 1.7 \AA resolution", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.914-924
- 46.Berglund,G.I., Willassen,N.P., Hordvik,A., Smalas,A.O. "Structure of native pancreatic elastase from north atlantic salmon at 1.61 \AA resolution", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.925-937
- 47.Somoza,J.R., Szöke,H., Goodman,D.M., Béran,P., Truckses,D., Kim,S.-H., Szöke,A. "Holographic methods in X-ray crystallography. IV.A fast algorithm and its application to macromolecular crystallography", *Acta Cryst.*, 1995, **A51**, p.691-708

- 48.Frazão,C., Soares,C.M., Carrondo,M.A., Pohl,E., Dauter,Z., Wilson,K.S., Hervás,M., Navarro,J.A., De la Rosa,M.A., Sheldrick,G.M. "Ab initio determination of the crystal structure of cytochrome C6 and comparison with plastocyanin", *Structure*, 1995, 15 Nov., p.1159-1169
- 49.Rossmann,M.G., Blow,D.M. "Determination of phases by the conditions of non-crystallographic symmetry", *Acta Cryst.*, 1963, **16**, p.39-45
- 50.Zhang,K.Y.J., Main,P. "Histogram matching as a new density modification technique for phase refinement and extension of protein molecules", *Acta Cryst.*, 1990, **A46**, p.41-46
- 51.Lunin,V.Yu., Urzhumtsev,A.G., Skovoroda,T.P. "Direct low-resolution phasing from electron-density histograms in protein crystallography", *Acta Cryst.*, 1990, **A46**, p.540-544
- 52.Lunin,V.Yu. "Electron density histograms and the phase problem", *Acta Cryst.*, 1993, **D49**, p.90-99
- 53.Lunin,V.Yu., Skovoroda,T.P. "Frequencies-restrained structure factor refinement. I.Histogram simulation", *Acta Cryst.*, 1991, **A47**, p.45-52
- 54.Lunin,V.Yu., Vernoslova,E.A. "Frequencies-restrained structure factor refinement. II.Comparison of methods", *Acta Cryst.*, 1991, **A47**, p.238-243
- 55.Zhang,K.Y.J. "SQUASH - combining constraints for macromolecular phase refinement and extension", *Acta Cryst.*, 1993, **D49**, p.213-222
- 56.Cowtan,K.D., Main,P. "Improvement of macromolecular electron-density maps by the simultaneous application of real and reciprocal space constraints", *Acta Cryst.*, 1993, **D49**, p.148-157
- 57.Xiang,S., Carter,C.W.Jr, Bricogne,G., Gilmore,C.J. "Entropy maximization constrained by solvent flatness: a new method for macromolecular phase extension and map improvement", *Acta Cryst.*, 1993, **D49**, p.193-212
- 58.Schevitz,R.W., Podjarny,A.D., Zwick,M., Hugkes,J.J., Sigler,P.B. "Improving and extending the phases of medium- and low- resolution macromolecular structure factors by density modification", *Acta Cryst.*, 1981, **A37**, p.669-677
- 59.Jiang,J.-S., Brünger,A.T. "Protein hydration observed by X-ray diffraction", *J.Mol.Biol.*, 1994, **243**, p.100-115

- 60.Roberts,A.L.U., Brünger,A.T. "Phase improvement by cross-validation density modification", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.990-1002
- 61.Brünger,A.T. "The free R value: a more objective statistic for crystallography", *Methods in Enzymol.*, in press
- 62.Cowtan,K.D. " 'dm' : An automated procedure for phase improvement by density modification", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1994, **31**, p.34-38
- 63.SERC Daresbury Laboratory "CCP4. A suite of programs for protein crystallography", 1979, SERC Daresbury Laboratory, Warrington, England
- 64.Lunin,V.Yu., Skovoroda,T.P. "R-free likelihood-based estimates of errors for phases calculated from atomic models", *Acta Cryst.*, 1995, **A51**, p.880-887
- 65.Lunin,V.Yu., Urzhumtsev,A.G. "Improvement of protein phases by coarse model modification", *Acta Cryst.*, 1984, **A40**, p.269-277
- 66.Diamond,R. "A real-space refinement procedure for proteins", *Acta Cryst.*, 1971, **A27**, p.436-452
- 67.Isaacs,N.W., Agarwal,R.C. "Experience with fast Fourier least-squares in the refinement of the crystal structure of rhombohedral 2-zinc insulin at 1.5Å resolution", *Acta Cryst.*, 1978, **A34**, p.782-791
- 68.Строкопытов Б.В. "Кристаллографическое уточнение пространственной структуры аспартат-аминотрансферазы", диссертация на соискание ученой степени кандидата физ.мат.наук, 1988, Москва, стр.10-61
- 69.Diamond,R. "A mathematical model-building procedure for proteins", *Acta Cryst.*, 1966, **21**, p.253
- 70.Deisenhofer,J., Steigemann,W. "Crystallographic refinement of the structure of bovine pancreatic trypsin inhibitor at 1.5Å resolution", *Acta Cryst.*, 1975, **B31**, p.238-250
- 71.Westhof,E., Dumas,P., Moras,D. "Crystallographic refinement of yeast aspartic acid transfer RNA", *J.Mol.Biol.*, 1985, **184**, p.119-145
- 72.Moss,D.S., Morffew,A.J. "RESTRAN: a restrained least-squares refinement program for use in protein crystallography", *Comput.Chem.*, 1982, **6**, p.1-3

- 73.Haneef,I., Moss,D.S., Stanford,M.J., Borkakoti,N. "Restrained structure-factor least-squares refinement of protein structures using a vector processing computer", *Acta Cryst.*, 1985, **A41**, p.426-433
- 74.Driessen,H., Haneef,M.I.J., Harris,G.W., Howlin,B., Khan,G., Moss,D.S. "RESTRAN: restrained structure-factor least-squares refinement of protein structures using a vector processing computer", *J.Appl.Cryst.*, 1989, **22**, p.510-516
- 75.Cooley,J.W., Tukey,J.W. "An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series", *Math.Comput.*, 1965, **19**, p.297-301
- 76.Ten Eyck,L.F. "Crystallographic fast Fourier transforms", *Acta Cryst.*, 1973, **A29**, p.183-191
- 77.Ten Eyck,L.F. "Efficient structure-factor calculation for large molecules by the fast Fourier transform", *Acta Cryst.*, 1977, **A33**, p.486-492
- 78.Levitt,M. "Energy refinement of hen egg-white lysozyme", *J.Mol.Biol.*, 1974, **82**, p.393-420
- 79.Tronrud,D.E., Ten Eyck,L.F., Matthews,B.W. "An efficient general-purpose least squares refinement program for macromolecular structures", *Acta Cryst.*, 1987, **A43**, p.489-501
- 80.Tronrud,D.E. "Conjugate-direction minimization: an improved method for the refinement of macromolecules", *Acta Cryst.*, 1992, **A48**, p.912-916
- 81.Rondeau,J.-M., Tete-Favier,F., Podjarny,A., Reymann,J.-M., Barth,P., Biellmann,J.-F., Moras,D. "Novel NADPH-binding domain revealed by the crystal structure of aldose reductase", *Nature*, 1992, **355**, p.469-472
- 82.Mitchell,D.T., Ernst,S.R., Wu,W.-X., Hackert,M.L. "Three-dimensional structure of a hemichrome hemoglobin from *Caudina arenicola*", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.647-653
- 83.Howell,P.L. "Structure of hexagonal turkey egg-white lysozyme at 1.65Å resolution", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.654-662
- 84.Al-Karadaghi,S., Cedergren-Zeppezauer,E.S., Dauter,Z., Wilson,K.S. "Refined structure of Cu-substituted alcohol dehydrogenase at 2.1Å resolution", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.805-813

- 85.Satyshur,K.A., Pyzalska,D., Greaser,M., Rao,S.T., Sundaralingam,M. "Structure of chicken skeletal muscle troponin C at 1.78Å resolution", *Acta Cryst.*, 1994, **D50**, p.40-49
- 86.Rayment,I., Rypniewski,W.R., Schmidt-Base,K., Smith,R., Tomchick,D.R., Benning,M.M., Winkelmann,D.A., Wesenberg,G., Holden,H.M. "Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor", *Science*, 1993, **261**, p.51-58
- 87.Sheldrick,G.M. "SHELX86. Program for crystal structure determination", 1976, University of Gottingen, Federal Republic of Germany (Computer program)
- 88.Sheldrick,G.M. "SHELXS-86", Crystallographic computing 3, edited by G.M.Sheldrick, C.Krüger, R.Goddard, Oxford:Clarendon Press, p.184-189
- 89.Sheldrick,G.M. "Phase annealing in SHELX-90: direct methods for larger structures", *Acta Cryst.*, 1990, **A46**, pp.467-473
- 90.Sheldrick,G.M., Schneider,T.R. "SHELXL: high-resolution refinement", *Methods Enzymol.*, in press
- 91.Stec,B., Zhou,R., Teeter,M.M. "Full-matrix refinement of the protein crambin at 0.83Å resolution", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, pp.663-681
- 92.Lamzin.V.S., Wilson,K.S. "Automated refinement of protein models", *Acta Cryst.*, 1993, **D49**, p.129-147
- 93.Jones,T.A. "A graphics model building and refinement system for macromolecules", *J.Appl.Cryst.*, 1978, **11**, p.268-272
- 94.Jones,T.A. "FRODO: a graphic fitting program for macromolecules", Computational Crystallography, edited by Sayre D., 1982, Oxford: Clarendon Press, p.303-317
- 95.Roussel,A., Cambillau,C. "TURBO-FRODO in Silicon Graphics geometry partnner directory", Silicon Graphics, 1989, Mountain View, USA, p.77-78
- 96.Smith,T.J. "MACINPLOT - a program to display electron density and atomic models on the Macintosh personal computer", *J.Appl.Cryst.*, 1990, **23**, p.141-142

- 97.Henderson,K., Bannister,C., Gilmore,C.J. "PLOTQ - a computer program for displaying electron densities and related functions in two and three dimensions", J.Appl.Cryst.,1990, **23**, p.143-144
- 98.Johnson,C.K. "ORTEP. Report ORNL-5138, 1976, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA
- 99.McArdle,P. "ORTEX - an interactive version of ORTEP for use on a graphic terminal", J.Appl.Cryst.,1991, **24**, p.972
- 100.Kraulis,P.J. "MOLSCRIPT: a program to produce both detailed and schematic plots of protein structures", J.Appl.Cryst., 1991, **24**, pp.946-950
- 101.Uglengo,P., Borzani,G., Viterbo,D. "MOLDRAW: advanced molecular graphics on a personal computer", J.Appl.Cryst., 1988, **21**, p.75
- 102.Hayakawa,H., Akiba,E. "CRYSTRUCT - the crystal structure design supporting system", Acta Cryst., 1993, **A49**, p.47
- 103.Carson,M."RIBBONS 2.0", J.Appl.Cryst., 1991, **24**, p.958-961
- 104.Kisljuk,O.S., Kachalova G.S., Lanina,N.P. "An algorithm to find channels and cavities within protein crystals", J.Mol.Graphics, 1994, **12**, p.305-307
- 105.Ким К.В., Нестеров Ю.Е., Черкасский Б.В. "Оценка трудоемкости вычисления градиента", ДАН СССР, 1984, т.275, №6, стр.1306-1309
- 106.Лунин В.Ю. "Использование алгоритма быстрого дифференцирования в задаче уточнения значений фаз структурных факторов", 1984, препринт, Пущино
- 107.Lunin,V.Yu. "Use of the fast differentiation algorithm for phase refinement in protein crystallography", Acta Cryst., 1985, **A41**, p.551-556
- 108.Lunin,V.Yu., Urzhumtsev,A.G. "Program construction for macromolecule atomic model refinement based on the fast Fourier transform and fast differentiation algorithms", Acta Cryst., 1985, **A41**, p.327-333
- 109.Лунин В.Ю. "Комплекс программ "Быстрое преобразование Фурье", 1979, материалы по математическому обеспечению ЭВМ, серия "Фортран", программный выпуск N 3, Пущино
- 110.Hendrickson,W.A., Lattman,E.E. "Representation of phase probability distributions for simplified combination of independent phase information", Acta Cryst., 1970, **B26**, p.136-143

- 111.Morris,A.L., MacArthur,M.W., Hutchinson,E.G., Thornton, J.M. "Stereochemical quality of protein structure coordinates", Proteins, 1992, **12**, p.345-364
- 112.Priestle,J.P. "Standard stereochemical dictionaries for protein structure refinement and model building", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1993, **29**
- 113.Urzhumtsev,A.G., Vernoslova,E.A. "Current development in the program package FROG for atomic model refinement", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1994, **30**, p.27-28
- 114.Laskowski,R.A., Moss,D.S., "Main-chain bond lengths and bond angles in protein structures", J.Mol.Biol., 1993, **231**, pp.1049-1067
- 115.Ivanov,M.E., Urzhumtsev,A.G. "FROG PC - a menu-based environment for atomic model refinement program on a personal computer", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1995, **31**, p.20-22
- 116.Vernoslova,E.A., Lunin,V.Yu. "FAN. Visual analysis of functions depending on three variables. User manual", 1990, Ed. by Applied Biomathematics, Setauket, New York
- 117.Vernoslova,E.A., Lunin,V.Yu. "FAN. Scalar field analysis", in Tools for learning, Courseware Catalog, 1990-91, Academic Year, Academic Information Systems, IBM.
- 118.Vernoslova,E., Lunin,V. "FAN - scalar Field ANalysis", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1992, **27**, p.35
- 119.Vernoslova,E. "FFT. Discrete three-dimensional Fourier transform", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1992, **27**, p.36
- 120.Vernoslova,E., Lunin,V. "CAN. Comparative analysis of three-dimensional functions", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1992, **27**, p.37
- 121.Vernoslova, E.A., Lunin,V.Yu. "FROG PC series. Programs for electron density and model investigation for proteins", 1993, J.Appl.Cryst., **26**, part 2, p.291-294

- 122.Hendrickson,W.A., Lattman,E.E. "Representation of phase probability distributions for simplified computation of independent phase information", *Acta Cryst.*, 1970, **B26**, p.136-143
- 123.Urzhumtsev,A.G., Lunin,V.Yu., Vernoslova,E.A., Lunina,N.L., Petrova, T.E., Navaza,J., Podjarny,A.D. "Very low resolution phasing with simple models", 15th Eur.Cryst.Meeting, Dresden, Germany, 29.8-2.9/1994, Coll.Abstr., R.Oldenbourg Verlag, Munchen, 217
- 124.Lunin,V.Yu., Lunina,N.L., Petrova,T.E., Vernoslova,E.A., Urzhumtsev, A.G., Podjarny,A.D. "On the *ab-initio* solution of the phase problem for macromolecules at very low resolution: the few atoms model method", *Acta Cryst.*, 1995, **D51**, p.896-903
- 125.Volkman,N., Schlunzen,F., Urzhumtsev, A.G., Vernoslova,E.A., Podjarny,A.D., Roth,M., Pebay-Peyroula,E., Berkovitch-Yellin,Z., Zaytsev-Bashan,A., Yonath,A. "On *ab-initio* phasing of ribosomal particles at very low resolution", Joint CCP4 and ESF-EACBM newsletter on protein crystallography, 1995, **31**, p.23-31
- 126.Berkovitch-Yellin,Z., Wittmann,H.G., Yonath,A. "Law-resolution models for ribosomal particles reconstructed from electron micrographs of tilted two-dimensional sheets", *Acta Cryst.*, 1990, **B46**, p.637-643
- 127.Чиргадзе Ю.Н., Невская Н.А., Фоменкова Н.П., Сергеев Ю.В., Никонов С.В., Бражников Е.В., Гарбер М.Б., Лунин В.Ю., Уржумцев А.Г., Вёрносюва Е.А. "Пространственная структура гамма-кристаллина III из хрусталика глаза теленка при разрешении 2.5 \AA ", ДАН СССР, 1986, т.290, N 2, стр.492-495
- 128.Chirgadze,Yu.N., Nevskaya,N.A., Vernoslova,E.A., Nikonov,S.V., Sergeev,Yu.V., Brazhnikov,E.V., Fomenkova,N.P., Lunin,V.Yu., Urzhumtsev, A.G. "Refined structure of calf lens γ -crystallin IIIb at 2.5 \AA resolution", Twelfth European Crystallographic meeting, 1989, Collected Abstracts, vol.2, p.362, Moscow
- 129.Chirgadze,Yu., Nevskaya,N., Vernoslova,T., Nikonov,S., Sergeev,Yu., Brazhnikov,E., Fomenkova, N., Lunin,V., Urzhumtsev,A. "Crystal structure of

- calf eye lens gamma-crystallin IIIb at 2.5Å resolution: its relation to function", Experimental Eye Research, 1991, **53**, p.295-304
- 130.Chirgadze,Yu.N., Nevskaya,N.A., Vernoslova,E.A., Urzhumtsev,A.G., Lindley,P., Bibby,M. "Structure refinement of "dry" crystal form of calf eye lens γ -crystallin IIIb at 1.9Å resolution", Twelth European Crystallographic meeting, 1989, Collected Abstracts, vol.2, p.363, Moscow
- 131.Weaver,L.H., Matthews,B.W. "Structure of bacteriophage T4 lysozime refined at 1.7Å resolution", J.Mol.Biol., 1987, **193**, p.189-199
- 132.Murzin,A.G., Vernoslova,E.A. "Computer modelling of protein hybrids: phage T4 lysozyme with a Ca^{2+} -binding module (EF-hand)", 5th Conference of young scientists of socialist countries on bioorganic chemistry, 1988, Pushchino, USSR, p.83-84.
- 133.Лобсанов Ю.Д., Плетнев В.З., Втюрин Н.Н., Лубнин М.Ю., Мокульский М.А., Уржумцев А.Г., Лунин В.Ю., Лузянина Т.Б. "Рентгеноструктурные исследования комплекса лектина из гороха с углеводом при разрешении 2.4Å. I.Атомная модель", Биоорганическая химия, 1990, **16**, p.1589-1598
- 134.Рискулов Р.Р., Кузев С.В., Лобсанов Ю.Д., Лубнин М.Ю., Мокульская Т.Д., Мокульский М.А., "Рентгеновское исследование структуры лектина гороха с разрешением 3Å", ДАН СССР, 1987, **292**, №2, стр.486-490
- 135.Моргунова Е.Ю., Михайлов А.М., Некрасов Ю.В., Кафтанова А.С., Вайнштейн Б.К. "Локализация вирионов крапчатости гвоздики в кристалле", ДАН СССР, 1988, **299**, №5, стр.1129-1134
- 136.Harrison,S.C., Jack,A. "Structure of tomato bushy stunt virus. III. Three-dimensional X-ray diffraction analysis at 16Å resolution", J.Mol.Biol., 1975, **97**, p.173-191
- 137.Моргунова Е.Ю., Михайлов А.М., Уржумцев А.Г., Вайнштейн Б.К. "Строение капсида CMtV при разрешении 6Å в кристаллическом состоянии", Кристаллография, 1992, **37**, стр.396-404