

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ИНСТИТУТ КРИСТАЛЛОГРАФИИ им. А.В. ШУБНИКОВА

На правах рукописи

У Р Ж У М Ц Е В
АЛЕКСАНДР ГЕОРГИЕВИЧ

УДК 548.737

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СМЕШАННОЙ АТОМНОЙ МОДЕЛИ
ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ НАБОРОВ ФАЗ СТРУКТУРНЫХ
ФАКТОРОВ ПРИ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОМ ИССЛЕДОВАНИИ
МАКРОМОЛЕКУЛ

Специальность 01.04.18 - Кристаллография и
кристаллофизика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва 1985

Работа выполнена в Научно-исследовательском вычислительном центре АН СССР

Научные руководители: доктор биологических наук
Ю.Н. Чиргадзе

кандидат физико-математических наук
В.Ю. Лунин

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук
профессор Н.С. Андреева

кандидат физико-математических наук
А.А. Вагин

Ведущая организация: Институт биологической физики АН СССР

Защита диссертации состоится "15" мая 1985 г. в 10³⁰
на заседании Специализированного совета Д 002.58.01
при Институте кристаллографии АН СССР по адресу:
117333, Москва, Ленинский проспект, 59.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института
кристаллографии АН СССР

Автореферат разослан "2" апреля 1985 г.

Ученый секретарь Специализированного совета
кандидат химических наук

А.Г. Кочаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. При рентгеноструктурном исследовании макромолекул построение атомной модели по имеющимся картам распределения электронной плотности часто бывает затруднено из-за недостаточно высокого качества этих карт. Основной причиной такого неудовлетворительного качества карт является существенная неполнота используемого набора структурных факторов и наличие ошибок в данных, в первую очередь - в значениях фаз.

Одним из возможных подходов к улучшению качества карт распределения электронной плотности является улучшение набора фаз структурных факторов. Под улучшением набора фаз понимается определение неизвестных значений фаз (расширение набора фаз) и уточнение имеющихся значений. При исследовании макромолекул расширение набора фаз обычно означает повышение разрешения используемого набора данных.

Известен ряд методов улучшения наборов фаз структурных факторов, которые позволяют улучшать наборы фаз за счет использования дополнительной информации того либо иного типа (неотрицательность функции распределения электронной плотности, известные границы молекулы, наличие некристаллографической симметрии и т.п.). Однако эти методы не являются универсальными и применимы не всегда.

В связи с усложнением исследуемых объектов проблема улучшения наборов фаз становится все более острой и требует разработки новых методов, позволяющих одновременно использовать по возможности всю имеющуюся дополнительную информацию об исследуемом объекте.

Цель работы состоит в разработке практической методики улучшения наборов фаз структурных факторов, позволяющей эффективно улучшать наборы фаз среднего разрешения, в первую очередь, за счет использования такой важной информации о молекуле, как ее атомное строение.

Научная новизна работы. Разработана новая методика улучшения наборов фаз структурных факторов путем построения и модификации грубой либо смешанной атомной модели. Разработанная методика позволяет учитывать дополнительную информацию всех типов, используемых в других известных методах улучшения наборов фаз. Разработано программное обеспечение методики. Использование методики позволило получить важные сведения о структуре γ -кристаллина ШБ и аспират-аминотрансферазы.

Практическое значение. Результатом работы является методика, позволяющая решать конкретную проблему, возникающую при практических исследованиях пространственной структуры макромолекул. В чис-

ленных экспериментах продемонстрирована эффективность предложенного подхода для улучшения наборов фаз структурных факторов белков. Примеры практического использования методики (улучшение наборов фаз χ -кристаллина ШБ и аспарат-аминотрансферазы) свидетельствуют о достаточно широкой области возможного применения методики, в том числе и в ситуации, когда известно лишь исходное распределение электронной плотности, а прочая дополнительная информация отсутствует. Предложены способы контроля качества получаемых наборов фаз.

Разработанная методика и программное обеспечение могут быть полезны во всех лабораториях, где ведутся рентгеноструктурные исследования макромолекул.

Апробация работы. Работа докладывалась на III и IV Всесоюзных симпозиумах "Структура биологических макромолекул" (г. Звенигород, 1981 и 1984 г.г.). Результаты исследований, выполненных с использованием разработанной методики, были представлены на XII и XIII Международных конгрессах кристаллографов (Оттава, 1981 и Гамбург, 1984), на I Всесоюзном биофизическом съезде (Москва, 1982) и на 16-й конференции ФЕБО (Москва, 1984).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ. Список публикаций приведен в конце автореферата.

Объем работы. Диссертация состоит из введения, шести глав и выводов. Текст работы занимает 135 страниц. Кроме того, в диссертации содержится 15 рисунков и 15 таблиц. Библиография состоит из 238 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение. Здесь в общих чертах сформулирована проблема улучшения карт распределения электронной плотности, представлены возможные подходы к ее решению, кратко изложено содержание диссертации.

Глава I. Методы улучшения наборов фаз структурных факторов при исследовании макромолекул (литературный обзор).

В большинстве практических работ по исследованию пространственной структуры макромолекул методом рентгеноструктурного анализа этап улучшения карт распределения электронной плотности играет исключительно важную роль. Как правило, такое улучшение карт осуществляется путем улучшения наборов фаз структурных факторов.

Имеющийся набор фаз может быть улучшен за счет привлечения информации, дополнительной к той, которая использовалась при получении исходного набора. Можно выделить следующие типы дополнительной информации:

- 1) "атомность" молекулы,
- 2) дискретность значений (в грубом приближении) функции распределения электронной плотности,
- 3) неотрицательность функции распределения электронной плотности,
- 4) локальная (некристаллографическая) симметрия,
- 5) данные об области, занятой молекулой,
- 6) наличие модели объекта либо его части.

Как правило, дополнительная информация является "описательной", и для ее использования требуется математическая переформулировка в виде тех или иных ограничений. Можно выделить два основных широких класса способов использования дополнительной информации:

- 1) выписывание на основе дополнительной информации систем уравнений или неравенств, связывающих структурные факторы, и их решение (обычно приближенное) тем либо иным способом;
- 2) использование фазовой информации, полученной при моделировании рассеяния рентгеновских лучей на моделях исследуемого объекта.

Проведен анализ существующих методов улучшения наборов фаз для макромолекул, рассмотрены примеры их использования. При анализе особое внимание уделялось типам используемой дополнительной информации и способам ее использования.

Анализ методов и их сравнение свидетельствуют, во-первых, об ограниченной области применения каждого из этих методов и, во-вторых, о повышении внимания в последние годы к методам, использующим те или иные модели исследуемого объекта.

Глава 2. Улучшение наборов фаз структурных факторов путем построения и модификации грубой либо смешанной атомной модели.

Центральным понятием в разработанной методике является понятие грубой модели.

Грубой моделью будем называть такую модель структуры, которая используется лишь для моделирования рассеяния рентгеновских лучей; при этом геометрические характеристики такой модели могут не браться во внимание при последующем анализе полученных карт распределения электронной плотности. Так, для исследования белков типа миоглобина при разрешении 5-6 Å Боровиковым, Вайнштейном, Гельфандом и Калининым была предложена модель, в которой α -спирали имитировались квазицилиндрами /1/. Для работы при разрешении около 3 Å Агарвалом и Айзексом была предложена модель из свободных атомов /2/.

Эта модель является исходной точкой и в излагаемой ниже методике.

Общая схема использования грубой атомной модели в разработанной нами методике следующая:

- 1) по имеющемуся синтезу строится грубая атомная модель, по возможности наилучшим образом воспроизводящая этот синтез;
- 2) построенная атомная модель модифицируется исходя из требования минимальности критерия типа R -фактора;
- 3) по модифицированной атомной модели рассчитываются структурные факторы $\vec{F}_c(\vec{s}) = F_c(\vec{s})e^{i\varphi_c(\vec{s})}$; новый, улучшенный синтез (вообще говоря, более высокого разрешения, чем исходный) строится с использованием рассчитанных значений фаз $\varphi_c(\vec{s})$ и экспериментально определенных значений модулей $F_o(\vec{s})$; возможно предварительное комбинирование полученной фазовой информации с исходной.

Грубая атомная модель обычно строится из фиктивных атомов одного и того же типа, например, азота. Для построения грубой модели был разработан следующий алгоритм.

- 1) Определяется точка \vec{z}_* максимума на имеющемся синтезе; координаты центра \vec{z}_j очередного фиктивного атома грубой модели полагаются равными координатам этой точки: $\vec{z}_j = \vec{z}_*$.
- 2) Исходя из соответствия значения функции распределения электронной плотности $Q_f(\vec{z}, B)$ атома в его центре значению синтеза $Q(\vec{z})$ в точке максимума определяется величина температурного фактора $B_j \geq 0$ фиктивного атома: $Q_f(\vec{0}, B_j) = Q(\vec{z}_*)$; при значениях $Q(\vec{z}_*)$, превосходящих $Q_f(\vec{0}, 0)$, значение температурного фактора B_j полагается равным нулю.
- 3) Из имеющегося синтеза $Q(\vec{z})$ вычитается вклад $Q_f(\vec{z} - \vec{z}_j, B_j)$ определенного таким образом атома.

Процедура 1)-3) повторяется с новой функцией $Q(\vec{z}) - \sum_{j=1}^n Q_f(\vec{z} - \vec{z}_j, B_j)$ до тех пор, пока ее максимальное значение Q_{\max} не станет меньше некоторой заданной величины Q_{CRIT} .

Функция $Q_f(\vec{z}, B)$ представляет собой гауссову функцию $C_0 [4\pi/(B+B_0)]^{3/2} \exp\{-4\pi^2|\vec{z}|^2/(B+B_0)\}$, параметры B_0 и C_0 которой для заданного типа атомов с функцией рассеяния $f(s)$ определяются значениями весовых коэффициентов, использованных при расчете обрабатываемого синтеза.

Существенно, что при построении и модификации грубой модели мы разрешаем фиктивным атомам находиться в непосредственной близости друг от друга и даже в одной и той же точке. Размещая таким образом несколько фиктивных атомов в области одного и того же пика электронной плотности, образуемого при среднем разрешении изображениями нескольких соседних атомов структуры, можно надеяться на последую-

щее расщепление этого пика при модификации грубой модели.

При наличии дополнительных сведений о структуре фиктивные атомы могут располагаться не во всей независимой части элементарной ячейки, а лишь в заданных ее областях.

Значение $Q_{\text{ср}}^{\text{гт}}$ обычно определяется таким образом, чтобы количество фиктивных атомов в грубой модели приблизительно равнялось числу неводородных атомов структуры. Избыточная полнота модели осложняет последующую модификацию.

Модификация модели проводится путем минимизации функционала, выражающегося через структурные факторы, например

$$R_{12} = \sum_j (F_0(\vec{s}) - kF_c(\vec{s}))^2 \Rightarrow \min$$

Для каждого атома изменяются значения температурного фактора и координат центра атома. Фиктивные атомы, для которых температурный фактор устанавливается достаточно высоким (изображение атома "размазывается"), в процессе модификации удаляются из модели.

На первых этапах минимизации в критерий включаются лишь те отражения, которые использовались при расчете исходного синтеза. Постепенно набор отражений расширяется до полного.

При недостаточном улучшении синтеза процедура построения и модификации грубой модели повторяется. Было установлено, что эффективным является построение новой исходной грубой модели путем частичной реконструкции уже имеющейся модифицированной грубой модели. Из последней оставляется часть атомов (около 1/3 от общего числа) с наименьшими значениями температурных факторов. Из улучшенного синтеза вычитается вклад этих атомов, после чего по такому разностному синтезу определяются фиктивные атомы, которые и дополняют имеющуюся часть модели.

Дальнейшим развитием методики явилось привлечение к работе остатальных типов дополнительной информации о структуре в дополнение к свойству атомности. Наиболее важным здесь представляется использование имеющейся атомной модели части структуры. В такой ситуации вместо грубой модели для модификации и расчета значений фаз используется смешанная атомная модель.

Смешанной атомной моделью будем называть модель, состоящую из атомов модели части структуры, дополненных фиктивными атомами в тех областях, где частичная модель отсутствует.

Общая схема использования смешанной атомной модели близка к схеме использования грубой атомной модели, хотя и имеется ряд методических отличий.

Заметим, что в ситуации, когда частичная модель мала, эти ме-

тодики сближаются между собой. В противоположной ситуации, когда частичная модель становится все более полной, методика использования смешанной атомной модели сближается с обычным кристаллографическим уточнением в обратном пространстве. Таким образом, итерационное использование предложенной методики позволяет от отсутствия модели через этап (этапы) использования частичной атомной модели переходить к обычному кристаллографическому уточнению.

Для контроля за ходом улучшения фаз и для объективной оценки результата предложен ряд способов контроля качества получаемых значений фаз.

Программное обеспечение поставлено на вычислительных машинах серии ЕС ЭВМ. Общий объем программ - около 15 тысяч операторов языка ФОРТРАН.

Глава 3. Проверка метода на модельных данных.

Проверка работоспособности метода и определение эффективной методики проводилось на данных по известной структуре актинидина. По значениям координат атомов, взятым из Банка белковых молекул/3/, были рассчитаны значения контрольных структурных факторов $F_0(\vec{s})e^{i\varphi_0(\vec{s})}$.

В первом эксперименте ("расширение набора фаз") точно известными считались значения $F(\vec{s})=F_0(\vec{s})$, $1/|\vec{s}| \geq 2 \text{ \AA}$ (15009 отражений) и $\varphi(\vec{s})=\varphi_0(\vec{s})$, $1/|\vec{s}| \geq 3 \text{ \AA}$ (4641 отражение). Требовалось по этим данным определить значения фаз $\varphi(\vec{s})$, $3 \text{ \AA} > 1/|\vec{s}| \geq 2 \text{ \AA}$. Предсказываемые значения фаз сравнивались с точными величинами $\varphi_0(\vec{s})$.

Результаты расширения набора фаз представлены в таблице I.

Таблица I. Точность фаз, рассчитанных по грубым моделям актинидина (численный эксперимент, расширение набора фаз $3\text{\AA} \rightarrow 2\text{\AA}$).

синтез набор раз- фаз решение	3.0 \AA точный		2.5 \AA улучшенный		2.5 \AA 1-й разност.		2.0 \AA 2-й разност.	
	до модификации	после модификации	до модификации	после модификации	до модификации	после модификации	до модификации	после модификации
$d \geq 3\text{\AA}$	22	18	30	20	20	19	20	17
$3\text{\AA} > d > 2\text{\AA}$	70	51	64	50	55	42	44	35
$d \geq 2\text{\AA}$	57	42	54	42	45	35	37	31

Отметим следующие моменты.

- 1) Величина средней ошибки заключительного набора фаз (35°) является низкой для экспериментов такого рода.
- 2) Использование частичной реконструкции грубой атомной модели позволило продвинуться дальше в уточнении значений фаз, в отличие от ситуации, когда грубая модель строилась полностью заново.
- 3) Визуально синтезы с точными и предсказанными фазами практически не отличимы (рис. 1).

Во втором эксперименте ("уточнение значений фаз") вся работа велась с данными разрешением до 3 \AA . Значения модулей структурных факторов считались известными точно, значения фаз $\varphi(\vec{s})$ полагались "зашумленными", равными $\varphi_0(\vec{s}) + \delta(\vec{s})$, где $\delta(\vec{s})$ - случайная величина, распределенная по закону $P(\delta) \sim \exp\{t(|\vec{s}|) F_0^2(\vec{s}) \cos \delta\}$, $t(s)$ - монотонно невозрастающая ступенчатая функция. Средняя ошибка по исходному набору составила 37° . Построение и модификация грубой атомной модели позволили снизить эту ошибку до 21° . Заметим, что с такой же точностью воспроизводит значения фаз и грубая модель, построенная по точному трехангстремному синтезу. Следовательно, модифицированная грубая модель, полученная во втором эксперименте, могла бы быть использована в качестве стартовой для успешного расширения набора фаз. Это свидетельствует о возможности улучшения (уточнения и расширения) набора фаз в практической ситуации, когда имеющиеся значения фаз содержат большие или меньшие ошибки.

Глава 4. Улучшение набора фаз для γ -кристаллина ШБ с использованием грубой атомной модели.

Структура γ -кристаллина ШБ из глазной линзы теленка исследуется в Лаборатории структурного анализа ИБ АН СССР под руководством Ю.Н. Чиргадзе. Кристаллы γ -кристаллина ШБ принадлежат пространственной группе симметрий $P2_12_12_1$ и имеют размеры элементарной ячейки $a=58.7 \text{ \AA}$, $b=69.5 \text{ \AA}$, $c=116.9 \text{ \AA}$. В независимой части элементарной ячейки находятся 2 молекулы общей массой около 40 КДа.

Кристаллы нативного белка позволили измерить интенсивности около 12 тысяч отражений разрешением до 2.7 \AA . Были определены также интенсивности отдельных отражений разрешением до 2.3 \AA .

С помощью метода изоморфного замещения были определены значения фаз для 6777 отражений разрешением до 3.0 \AA , средний показатель достоверности равнялся 0.72 /4/. Построение атомной модели по рассчитанным картам распределения электронной плотности (рис. 2а) при отсутствии точных данных о первичной последовательности представля-

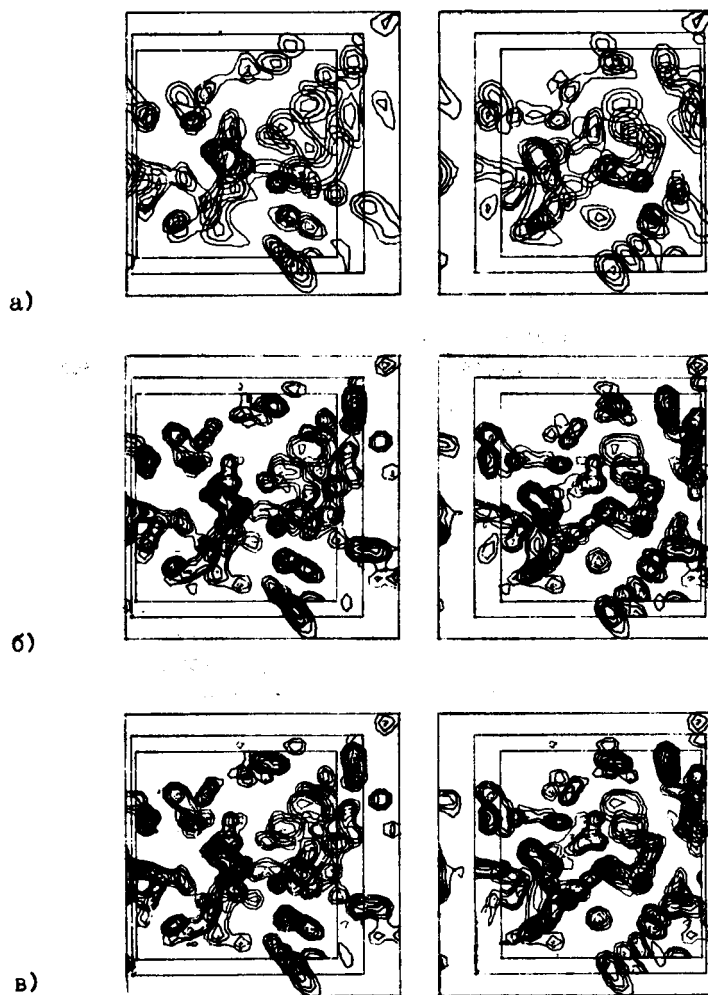


Рис. 1. Стереизображение участка $0.50 \leq x \leq 0.82$, $0.64 \leq y \leq 0.96$, $0.00 \leq z \leq 0.07$ функции распределения электронной плотности в актинидине. Синтезы с коэффициентами:
 а) $F_0(\vec{s})e^{i\varphi_0(\vec{s})}$, $1/|\vec{s}| \geq 3\lambda$ б) $\begin{cases} F_0(\vec{s})e^{i\varphi_0(\vec{s})}, & 1/|\vec{s}| \geq 3\lambda \\ F_c(\vec{s})e^{i\varphi_c(\vec{s})}, & 3\lambda > 1/|\vec{s}| \geq 2\lambda \end{cases}$
 в) $F_0(\vec{s})e^{i\varphi_0(\vec{s})}$, $1/|\vec{s}| \geq 2\lambda$
 $F_0(\vec{s})e^{i\varphi_0(\vec{s})}$ и $F_c(\vec{s})e^{i\varphi_c(\vec{s})}$ - структурные факторы, рассчитанные по точной и модифицированной грубой моделям.

Таблица 2. План модификации грубой модели γ -кристаллина ШБ.

уточ- няемая модель	кол-во атомов	зона уточнения \AA	кол-во отра- жений	уровень отбраковки атомов, \AA^2	R-фактор, %	
					исх.	фин.
M ₀	3104	3.0-30.0	8533	-	35.3	16.6
M ₂	3104	3.0-30.0	8533	80	16.6	11.5
M ₄	3052	-	8533	-	11.5	-
M ₅	3052	2.7-30.0	10527	80	16.9	11.9
M ₇	3045	2.5-30.0	11727	70	14.6	12.3
M ₉	2962	-	11727	-	12.3	-
M ₁₁	3632	3.0-30.0	8533	-	24.8	12.0
M ₁₃	3632	2.7-30.0	10527	80	15.2	11.5
M ₁₅	3628	2.5-30.0	11727	70	13.6	11.4
M ₁₇	3614	-	11727	-	11.4	-
M ₁₈	3455	2.3-30.0	12510	40	17.2	14.2
M ₂₀	3229	2.3-10.0	12195	-	13.6	11.6
M ₂₂	3229	-	12195	-	11.6	-

лось невозможным.

Построение и модификация грубой атомной модели (табл. 2) позволили существенно улучшить набор фаз. По соответствующему синтезу разрешением 2.7\AA (рис. 26) оказалось возможным построение модели части молекулы (около 69% общего числа неводородных атомов).

Глава 5. Уточнение набора фаз для γ -кристаллина ШБ с использованием смешанной атомной модели.

Для построения более полной атомной модели γ -кристаллина ШБ была предпринята попытка дальнейшего улучшения набора фаз. Было проведено 2 этапа такого улучшения путем построения и модификации смешанной атомной модели. На первом из этих этапов использовалась частичная модель молекулы, состоявшая из 967 атомов. Из улучшенного синтеза разрешением 2.7\AA (глава 4) был вычтен вклад этой модели. По полученному таким образом разностному синтезу частичная модель была дополнена 2889 фиктивными атомами. Построенная смешанная мо-

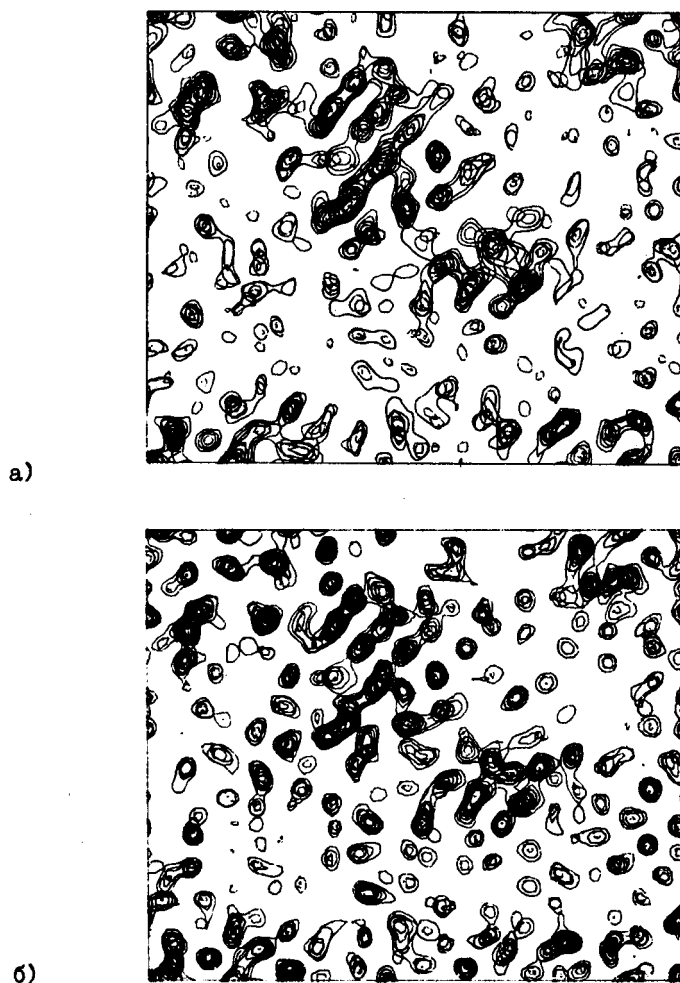


Рис. 2. Изображение функции распределения электронной плотности в δ -кристаллине ШБ, XZ -сечение, $z = (27+30)/144$. Наборы структурных факторов:
а) исходный (изоморфное замещение, 3.0 \AA),
б) улучшенный, I этап (грубая модель, 2.7 \AA).

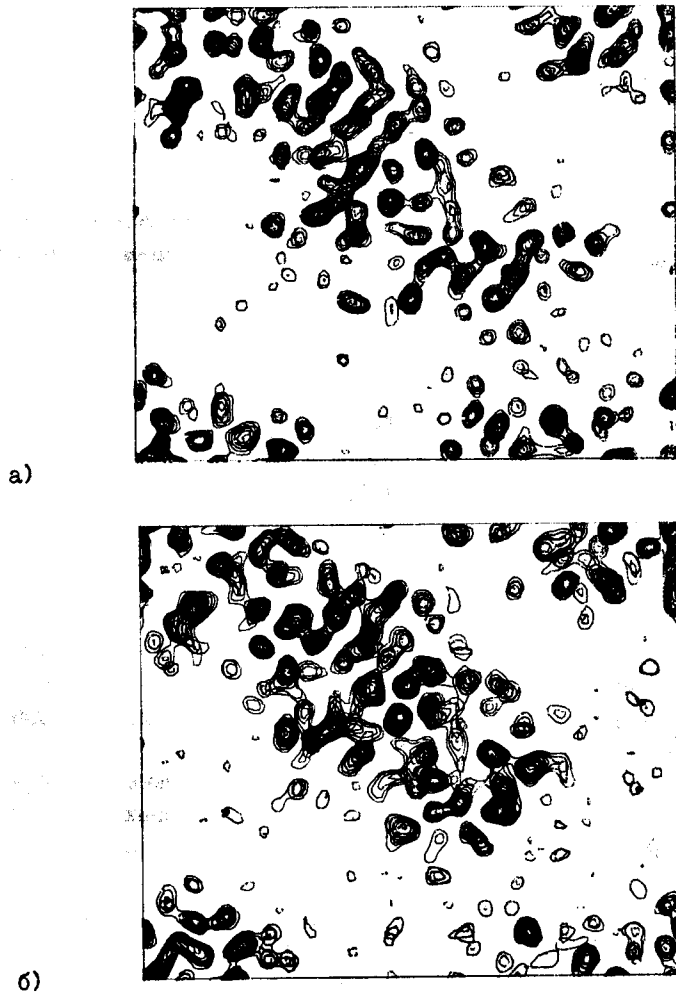


Рис. 3. Изображение функции распределения электронной плотности в γ -кристаллине ШБ, xz -сечение, $z = (27+30)/144$. Наборы структурных факторов:
а) улучшенный, 2 этап (смешанная модель, 2.7 \AA),
б) улучшенный, 3 этап (смешанная модель, 2.7 \AA).

дель модифицировалась и использовалась для расчета нового синтеза (рис. 3а).

На следующем этапе использовалась новая частичная модель молекулы, состоявшая из 1130 атомов. Эта модель была построена по наилучшему имевшемуся синтезу. Повторение описанной выше процедуры позволило получить синтез (рис. 3б), по которому сотрудникам ИБ АН СССР удалось построить практически полную атомную модель (более 90% общего числа неводородных атомов). R-фактор для этой модели равнялся 0.46, и оказалось возможным приступить к ее обычному кристаллографическому уточнению.

Глава 6. Улучшение набора фаз структурных факторов для аспарат-аминотрансферазы.

Изучение пространственной структуры цитозольной куриной аспарат-аминотрансферазы ведется в ИК АН СССР под руководством академика Б.К.Вайнштейна. Кристаллы фермента принадлежат к пространственной группе симметрий $P2_12_12_1$ и имеют параметры элементарной ячейки $a=62.7 \text{ \AA}$, $b=118.1 \text{ \AA}$, $c=124.5 \text{ \AA}$. Использование данных по изоморфным производным позволило В.В.Бориссау и соавторам построить карты распределения электронной плотности при разрешении $3.5 \text{ \AA} /5/$ и по ним определить ход полипептидной цепи. При расчете синтеза использовались данные приблизительно по 12 тысячам отражений, в то время, как полный набор модулей содержал значения приблизительно для 22 тысяч отражений разрешением до 2.8 \AA .

Было проведено расширение набора фаз с целью повышения разрешения синтеза. Наборы значений модулей и фаз структурных факторов были предоставлены нам В.В.Борисовым. Синтез, построенный с использованием фаз, рассчитанных по модифицированной грубой модели, реально имел более высокое разрешение, чем исходный. Характерным для повышения разрешения было появление сгущений электронной плотности по ходу полипептидной цепи, расположенных с периодом 3.8 \AA .

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Разработана методика улучшения наборов фаз структурных факторов макромолекул при среднем разрешении. Улучшение набора фаз производится путем построения и модификации грубой либо смешанной атомной модели исследуемой структуры.
2. Разработано и создано программное обеспечение метода.

3. Предложенная методика опробована на данных по известной структуре белка актинидин. Продемонстрирована эффективность методики для расширения набора фаз и для уточнения зашумленных значений фаз.
4. Методика улучшения набора фаз путем построения и модификации грубой атомной модели использована для уточнения значений и расширения набора фаз структурных факторов белка χ -кристаллин ШБ. Улучшение набора фаз позволило приступить к построению атомной модели.
5. Использование методики улучшения набора фаз путем построения и модификации смешанной атомной модели позволило практически завершить построение атомной модели χ -кристаллина ШБ и перейти к обычному кристаллографическому уточнению этой модели.
6. Расширение набора фаз структурных факторов аспартат-аминотрансферазы с 3.5 Å до 2.8 Å позволило реально повысить разрешение синтеза электронной плотности и облегчить работу по построению и анализу атомной модели.

Материалы диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Лунин В.Ю., Уржумцев А.Г. Повышение разрешения карт электронной плотности белков путем уточнения модельной структуры. I. Описание метода. - Пудино, 1981-24 стр. (Препринт/ОНТИ НЦБИ).
2. Уржумцев А.Г., Лунин В.Ю. Повышение разрешения карт электронной плотности белков путем уточнения модельной структуры. II. Улучшение набора фаз для χ -кристаллина ШБ. - Пудино, 1982-24 стр. (Препринт/ОНТИ НЦБИ).
3. Лунин В.Ю., Уржумцев А.Г. Повышение разрешения карт электронной плотности белков путем уточнения модельной структуры. I. Численные эксперименты. Кристаллография, 1983, т. 28, вып. 2, с. 310-315.
4. Лунин В.Ю., Уржумцев А.Г., Верносова Е.А., Чиргадзе Ю.Н., Фоменкова Н.П., Невская Н.А. Использование смешанной модели электронной плотности для улучшения набора фаз в белковой кристаллографии. - Пудино, 1984-19 стр. (Препринт/ОНТИ НЦБИ).
5. Lunin V.Yu., Urzhumtsev A.G. Improvement of protein phases by coarse model modification. Acta Crystallogr., 1984, v.A40, N 3, p.269-277.
6. Chirgadze Yu.N., Sergeev Yu.V., Fomenkova N.P., Lunin V.Yu., Urzhumtsev A.G. The structure of χ -crystallin IIIb from calf lens. Acta Crystallogr., 1981, v.A37, S, C-40.

7. Chirgadze Yu.N., Nevskaya N.A., Sergeev Yu.V., Lunin V.Yu., Urzhumtsev A.G. Crystal structure of the calf eye lens protein gamma-crystallin III. *Acta Crystallogr.*, 1984, v.40, S, C-32.

Цитированная литература:

1. Боровиков В.А., Вайнштейн Б.К., Гельфанд И.М., Калинин Д.И. Применение методов минимизации функций многих переменных к рентгеноструктурному анализу белков. *Кристаллография*, 1979, т.24, с.227-233.
2. Agarwal R.C., Isaacs N.W. Method for obtaining a high resolution protein map starting from a low resolution map. *Proc.Natl.Acad. Sci.USA*, 1977, v.74, N 7, p.2835-2839.
3. Bernstein F.C., Koezle T.F., Williams G.J.B., Meyer E.F., Jr., Brice M.D., Rodgers J.R., Kennard O., Shimanouchi T., Tasumi M. A Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures. *J.Molec.Biol.*, 1977, v.112, p.535-542.
4. Chirgadze Yu.N., Sergeev Yu.V., Fomenkova N.P., Oreshin V.D. Polypeptide chain pathway in γ -crystallin IIIb from calf lens at 3 Å resolution. *FEBS Letters*, 1981, v.131, N 1, p.81-84.
5. Borisov V.V., Borisova S.N., Sosfenov N.I., Vainstein B.K. Electron density map of chicken heart cytosol aspartate transaminase at 3.5 Å resolution. *Nature*, 1980, v.284, p.189-190.

Отпечатано в ИКАНе

Подписано в печать 24.12.84. Т-24732
Формат 60 х 90 1/16. Печ. л. 1.
Заказ 543. Тираж 100.